



UNIVERSIDAD AUTONOMA DE AGUASCALIENTES  
CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD  
ESPECIALIDAD EN ANESTESIOLOGIA

INSTITUTO DE SALUD DEL ESTADO DE AGUASCALIENTES  
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

**FRECUENCIA DE RELAJACIÓN NEUROMUSCULAR RESIDUAL  
EN LA UNIDAD DE CUIDADOS POSTANESTESICOS DEL  
HOSPITAL MIGUEL HIDALGO Y SU RELACIÓN CON LA  
MONITORIZACIÓN OBJETIVA NEUROMUSCULAR  
TRANSOPERATORIA**

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALIDAD EN ANESTESIOLOGÍA

PRESENTA

DRA. ENRIQUETA NAVA RODRIGUEZ

ASESOR

DRA. MARIA DE LA LUZ TORRES SOTO

AGUASCALIENTES, AGS, FEBRERO 2011



**ENRIQUETA NAVA RODRIGUEZ**  
**ESPECIALIDAD EN ANESTESIOLOGIA**  
**PRESENTE**

Por medio de la presente se le informa que en cumplimiento de lo establecido en el Reglamento General de Docencia en el Capítulo XVI y una vez que su trabajo de tesis Titulado:

**“FRECUENCIA DE RELAJACION NEUROMUSCULAR RESIDUAL EN LA UNIDAD DE CUIDADOS POSTANESTESICOS DEL HOSPITAL MIGUEL HIDALGO Y SU RELACION CON LA MONITORIZACION OBJETIVA NEUROMUSCULAR TRANSOPERATORIA”**

Ha sido revisado y aprobado por su tutor y consejo académico, se autoriza continuar con los trámites de titulación para obtener el grado de:  
**Especialista en Anestesiología**

Sin otro particular por el momento me despido enviando a usted un cordial saludo.

**ATENTAMENTE**  
**“SELUMEN PROFERRE”**  
**Aguascalientes, Ags., 18 de Enero de 2011**



**DR. RAÚL FRANCO DÍAZ DE LEÓN**  
**DECANO DEL CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD**

c.c.p. C. P. Ma. Esther Rangel Jiménez / Jefe de Departamento de Control Escolar  
c.c.p. Archivo

ANESTESIOLOGIA

---



**DR. FÉLPE DE JESÚS FLORES PARKMAN SEVILLA**  
**JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION**



**DR. PAÚL LÓPEZ CHÁVEZ**  
**JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ANESTESIOLOGÍA**



**DRA. MARÍA DE LA LUZ TORRES SOTO**  
**PROFESOR TÍTULAR DEL CURSO**

## AGRADECIMIENTOS

**A mi escuela, Centenario Hospital Miguel Hidalgo, integrada por mis maestros, de los cuales me llevo lo más valioso del conocimiento, para ejercer con dignidad y eficiencia mi especialidad.**

**A todos gracias por saber transmitir sus experiencias.**

## DEDICATORIAS

**A mis padres que con todo el amor que me han enseñado me ayudaron a comprender que la única herencia perdurable es el estudio**

**A ti mamá por ser fuerte y darme todo el cariño del mundo. Recibí siempre buenos consejos. Te amo.**

**A ti papá por ser mi ejemplo de disciplina en el trabajo y estudio, también por darme todo el cariño del mundo. Papa te amo. Cuando moriste me enviaste un ángel con ojos color de miel que fue siempre mi fuente de inspiración, alegría y amor. Así que ángel mío gracias, y te amo. Siempre estarás conmigo.**

**A mis hermanos, Milo, Cuca y mi cuñado Pedro que recorrieron conmigo los pormenores de esta residencia, apoyándome siempre de forma incondicional.**

**A mis sobrinas Natalia y Ariana que fueron mi fuente de alegría y energía en el transcurso de esta carrera.**

## RESUMEN

### FRECUENCIA DE RELAJACION NEUROMUSCULAR RESIDUAL EN LA UNIDAD DE CUIDADOS POSTANESTESICOS DEL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO Y SU RELACION CON LA MONITORIZACION OBJETIVA NEUROMUSCULAR TRANSOPERATORIA.

Nava Rodríguez Enriqueta, Torres Soto María de la Luz.

#### INTRODUCCION:

El advenimiento de los bloqueadores neuromusculares (BNM) a las técnicas anestésicas permitió ajustar el grado de relajación muscular en forma independiente de la profundidad anestésica, facilitó las técnicas quirúrgicas, evitó la necesidad de mantener planos muy profundos de anestesia y, por tanto, el uso de altas concentraciones de anestésicos volátiles que contribuía en gran medida a aumentar la tasa de mortalidad por causas anestésicas. No obstante, el uso de los nuevos BNM, no está exento de riesgos.

El bloqueo neuromuscular residual (BNMR) es la condición clínica determinada por la persistencia de efectos farmacológicos de los BNM no despolarizantes, diagnosticada por la presencia de una relación T4/T1o índice TOF =  $\alpha < 0.9$ , medida con TOF WASH.

Se ha demostrado que la incidencia de un índice de TOF menor de 0.7 en la Unidad de Cuidados Post Anestésicos (UCPA) se presenta con una frecuencia de hasta 30 – 50% con el uso de relajantes de acción prolongada y de hasta un 10% después del uso de relajantes de acción intermedia.

#### OBJETIVO:

Conocer la frecuencia en que se presenta el BNMR en la UCPA del Centenario Hospital Miguel Hidalgo (CHMH) y determinar si el monitoreo objetivo transoperatorio de la relajación neuromuscular disminuye la presencia de BRNM en la misma unidad.

#### METODOLOGIA:

Se realizó un estudio clínico prospectivo, no experimental, analítico observacional de casos y controles.

Fueron reclutados 60 pacientes intervenidos quirúrgicamente y manejados con anestesia general y RNM; 19 de ellos se monitorizaron objetivamente con neuroestimulador convencional durante el procedimiento (casos) y 41 que no fueron monitorizados durante el procedimiento (controles).

A su ingreso a la UCPA se monitorizó la transmisión neuromuscular a todos los pacientes, midiendo el índice TOF con TOF WASH, definiendo BNMR a aquellos con índice TOF  $\alpha < 0.9$ .

#### RESULTADOS:

11 de los 60 pacientes, **(18.3%)** presentaron RNMR en la UCPA, siendo todos ellos del grupo control ( $p = 0.012$ ).

#### CONCLUSIONES:

La frecuencia de presentación de RNMR en la UCPA del CHMH, es de 18.3%.

El monitoreo objetivo de la relajación neuromuscular transoperatoria es una medida que previene la aparición de RNMR en la UCPA.

**INDICE**

<b>1. INTRODUCCION</b>	<b>1</b>
<b>1.1 ANATOMÍA Y FISIOLÓGÍA DE LA UNIÓN NEUROMUSCULAR</b>	<b>1</b>
<b>1.2 RECEPTOR NICOTÍNICO</b>	<b>4</b>
<b>1.3 SINTESIS DE ACETILCOLINA</b>	<b>5</b>
<b>1.4 FLUJO Y CANALES DE CALCIO</b>	<b>6</b>
<b>1.5 PROTEINAS REGULADORAS DE LA LIBERACION DE ACETILCOLINA</b>	<b>6</b>
<b>1.6 POTENCIALES ELECTRICOS</b>	<b>7</b>
<b>1.7 TRANSMISION NEUROMUSCULAR NORMAL</b>	<b>7</b>
<b>1.8 MARGEN DE SEGURIDAD DE LA TRANSMISION NEUROMUSCULAR NORMAL</b>	<b>7</b>
<b>1.9 NEUROPLASTICIDAD DE LA UNION NEUROMUSCULAR</b>	<b>8</b>
<b>1.10 SITUACIONES QUE PONEN EN JUEGO LA NEUROPLASTICIDAD DE LA UNION NEUROMUSCULAR</b>	<b>8</b>
<b>2. RELAJANTES MUSCULARES</b>	<b>9</b>
<b>2.1 EFECTOS POSTSINAPTICOS DE LOS RELAJANTES MUSCULARES NO DESPOLARIZANTES</b>	<b>10</b>
<b>2.2 EFECTOS PRESINAPTICOS DE LOS RELAJANTES MUSCULARES NO DESPOLARIZANTES</b>	<b>10</b>
<b>2.3 EFECTOS SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO AUTONOMO</b>	<b>10</b>
<b>2.4 LIBERACION DE HISTAMINA</b>	<b>11</b>

ANESTESIOLOGIA

---

2.5	ACTIVIDAD ANTICOLINESTERASICA	12
3.	MECANISMO DE ACCION DE LOS RELAJANTES MUSCULARES	13
3.1	BLOQUEO NO COMPETITIVO, DESPOLARIZANTE O DE FASE I	13
3.2	BLOQUEO DUAL, DE FASE II, O POR DESENSIBILIZACION	13
3.3	BLOQUEO COMPETITIVO O NO DESPOLARIZANTE	15
4.	CLASIFICACIÓN DE LOS RELAJANTES MUSCULARES	17
4.1	RELAJANTES MUSCULARES DESPOLARIZANTES SUCCINILCOLINA	17
4.2	RELAJANTES MUSCULARES NO DESPOLARIZANTES (RMND)	19
5.	INTERACCIONES FARMACO DINAMICAS DE LOS RELAJANTES MUSCULARES	25
5.1	ENTRE LOS RELAJANTES ENTRE SI	25
5.2	ENTRE RMND Y OTROS DARMACOS	26
6.	MONITOREO DEL BLOQUEO NEUROMUSCULAR	29
6.1	MODALIDADES DE MONITOREO	29
6.2	PATRONES DE ESTIMULACIÓN	31
7.	BLOQUEO NEUROMUSCULAR RESIDUAL	36
8.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	39
9.	OBJETIVO GENERAL	40



<b>10. HIPOTESIS</b>	<b>40</b>
<b>11. MATERIAL Y ESTUDIO</b>	<b>40</b>
<b>11.1 TIPO DE ESTUDIO</b>	<b>40</b>
<b>11.2 DISEÑO</b>	<b>41</b>
<b>12 . UNIVERSO</b>	<b>41</b>
<b>13. CRITERIOS DE INCLUSION</b>	<b>41</b>
<b>14. CRITERIOS DE EXCLUSION</b>	<b>42</b>
<b>15. CRITERIOS DE ELIMINACION</b>	<b>42</b>
<b>16. SELECCIÓN DE LA MUESTRA</b>	<b>42</b>
<b>17. DEFINICION DE VARIABLES</b>	<b>42</b>
<b>18. MATERIAL Y METODOS</b>	<b>43</b>
<b>19. RECURSOS Y LOGISTICA</b>	<b>44</b>
<b>19.1 RECURSOS HUMANOS</b>	<b>44</b>
<b>19.2 RECURSOS MATERIALES</b>	<b>45</b>

<b>20. DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO</b>	<b>45</b>
<b>21. CALCULO DE LA MUESTRA</b>	<b>46</b>
<b>22. ANALISIS ESTADÍSTICO</b>	<b>47</b>
<b>23. ASPECTOS ETICOS</b>	<b>47</b>
<b>24. RESULTADOS</b>	<b>48</b>
<b>24.1 RELAJACION RESIDUAL</b>	<b>48</b>
<b>24.2 EVENTOS ASOCIADOS A RELAJACION RESIDUAL</b>	<b>49</b>
<b>25. CONCLUSIONES</b>	<b>50</b>
<b>26. ANEXOS</b>	<b>51</b>
<b>27. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS</b>	<b>52</b>

## 1. INTRODUCCION

El advenimiento de los bloqueadores neuromusculares (BNM) a las técnicas anestésicas permitió ajustar el grado de bloqueo neuromuscular en forma independiente de la profundidad anestésica, facilitó las técnicas quirúrgicas, evitó la necesidad de mantener planos muy profundos de anestesia y, por tanto, el uso de altas concentraciones de anestésicos volátiles que contribuía en gran medida a aumentar la tasa de mortalidad por causas anestésicas.

Al comienzo, el uso de D-tubocurarina incrementó la tasa de mortalidad seis veces debido a la relajación residual de los músculos respiratorios en el periodo postoperatorio, pero la ventilación mecánica y la reversión del bloqueo neuromuscular con anticolinesterásicos redujo considerablemente la mortalidad.<sup>(2)</sup>

La introducción de nuevos BNM de latencia corta y diferentes vidas medias de eliminación, así como el monitoreo de los mismos, ha permitido el **uso racional** de estos medicamentos de acuerdo con las necesidades quirúrgicas y las indicaciones del paciente, sin aumentar los costos ni los tiempos de cirugía.<sup>(1,2)</sup>

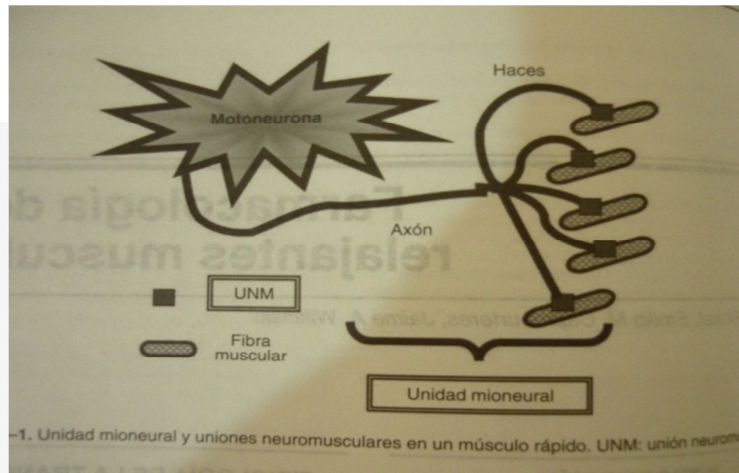
### 1.1 ANATOMÍA Y FISIOLÓGÍA DE LA UNIÓN NEUROMUSCULAR <sup>(1,2)</sup>

Una de las peculiaridades en el desarrollo de la placa neuromuscular es su progresión a través de una secuencia altamente estereotipada de elementos bioquímicos moleculares, celulares y anatómicos; los actores principales en el desarrollo de la placa neuromuscular son el axón, la fibra muscular, las células de schwann y los asociados neuronal y muscular, así como las proteínas que participan en los mecanismos reales del desarrollo<sup>(13)</sup>

La transmisión nerviosa tiene lugar en una estructura especializada del músculo esquelético llamada unión neuromuscular o placa motora terminal. El mecanismo de la transmisión neuromuscular consiste en la liberación de acetilcolina, y su unión a los receptores nicotínicos de la membrana postsináptica.

ANESTESIOLOGIA

La **unión neuromuscular** es la unidad anatomofisiológica especializada, tanto del extremo nervioso como del extremo muscular, en transmitir y recibir mensajes químicos. Es el conjunto que conforman la terminación nerviosa, la placa terminal y la hendidura sináptica. En cambio, la **unidad mioneural**, es el conjunto anatomofisiológico formado por las ramificaciones del axón de una motoneurona (del asta anterior de la médula espinal) y las fibras musculares por ella inervadas. <sup>(14)</sup>



La terminación nerviosa es la parte terminal y especializada del axón, cubierta por células de Schwann, no mielinizada, caracterizada por su gran concentración de mitocondrias, material de transmisión química, estructuras de sostén, vesículas de acetilcolina, receptores nicotínicos pre sinápticos, canales de calcio y zonas estructuralmente diferenciadas en contacto con la membrana celular – zona activa: sitio donde se abrirán las vesículas sinápticas y liberaran su contenido de acetilcolina---. (14)

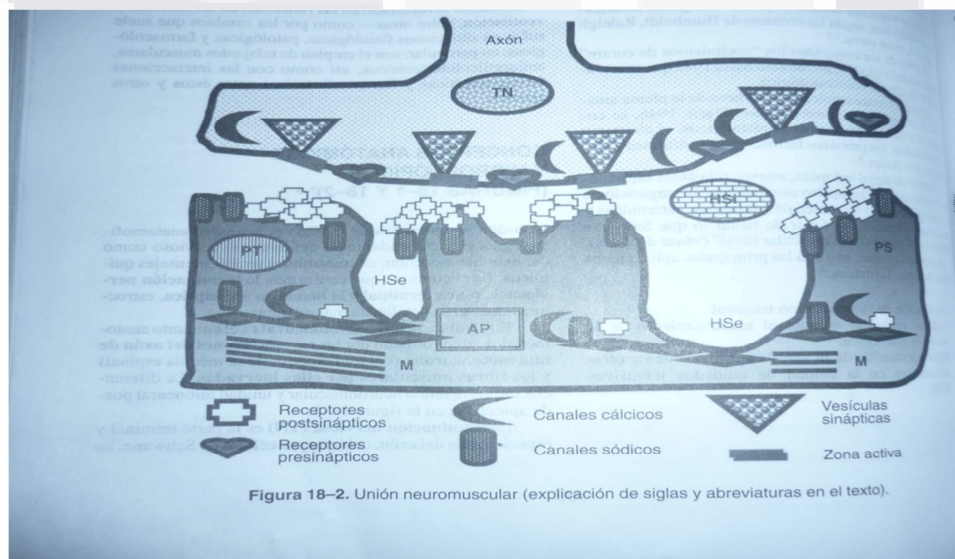
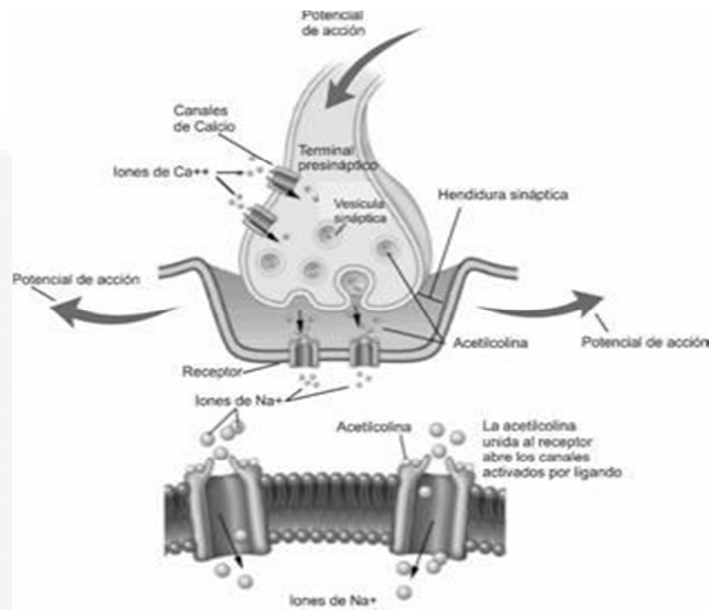


Figura 18-2. Unión neuromuscular (explicación de siglas y abreviaturas en el texto).

## ANESTESIOLOGIA

El espacio entre la terminal nerviosa y la fibra muscular se denomina hendidura sináptica, que tiene una amplitud de 20-30 nanómetros (nm). Los impulsos nerviosos son transmitidos por medio de un transmisor químico, la acetilcolina, que es también el neurotransmisor de todas las fibras autonómicas preganglionares.



Hay distintos tipos de terminaciones nerviosas, según la especie animal y el tipo de actividad muscular (músculos rápidos y músculos lentos).

La placa terminal es el área especializada del extremo muscular, cuya particular superficie membranosa plegada (pliegues sinápticos) presenta la mayor concentración de receptores nicotínicos postsinápticos en los "hombros" de estos pliegues. En el fondo de estas últimas se halla mayor concentración de acetilcolinesterasa, unida por filamentos de colágeno a la superficie de la membrana muscular.

Intercalados entre los receptores nicotínicos, se encuentran numerosos canales de sodio. El área presináptica es una zona de modulación de los estímulos químicos y eléctricos entre la placa terminal y el resto de la fibra muscular inespecífica.

Entre la terminación nerviosa y la placa terminal se ubica la hendidura sináptica. No es sino la sinapsis propiamente dicha o biofase, espacio que será recorrido por el agonista fisiológico de la transmisión neuromuscular (acetilcolina) en búsqueda del receptor nicotínico postsináptico, y los posibles antagonistas (relajantes musculares no despolarizantes), agonistas farmacológicos (relajantes musculares despolarizantes) hay otras estructuras químicas involucradas en la modulación de la función neuromuscular.

**Tipos de músculos.** Existen dos tipos fundamentales: rápidos (la mayoría de la economía) y lentos (muy pocos, como los tónicos extraoculares, algunos músculos laríngeos y faciales, del tercio superior del esófago y del oído medio).

**Músculos rápidos:** se caracterizan por contraerse y relajarse con rapidez. Esto se debe a la estructura de la unión mioneural, donde cada fibra muscular tiene una unión neuromuscular, ocurriendo una contracción sincrónica y veloz.

**Músculos lentos:** dado que la estructura de la unidad mioneural es distinta – cada fibra muscular tiene varias uniones neuromusculares --, su fisiología se caracteriza por la contractura y relajación lenta y la posibilidad de que ocurran menos fenómenos de contractura

El músculo esquelético está innervado por nervios motores mielinizados. Se sabe que el interior de una fibra nerviosa motora tiene un potencial eléctrico de cerca de 70 mV más negativo que el exterior del nervio, y que si esta diferencia alcanza un valor umbral se genera un potencial de acción que viaja a lo largo del axón y finalmente causa la contracción del músculo que inerva. A medida que el axón de la neurona motora se aproxima a la placa terminal pierde su placa de mielina y se divide en numerosos filamentos no mielinizados, cada uno de los cuales inerva una fibra muscular. Sólo una fibra nerviosa llega una placa terminal (no hay convergencia) sin embargo, puede haber considerable divergencia puesto que varias placas terminales pueden ser innervadas por un mismo nervio. El filamento nervioso no mielinizado se subdivide en botones terminales que se invaginan en los pliegues de la membrana muscular subyacente llamados hendiduras subneurales que incrementan el área de la superficie en la que actúa el transmisor sináptico.

### 1.2 RECEPTOR NICOTÍNICO

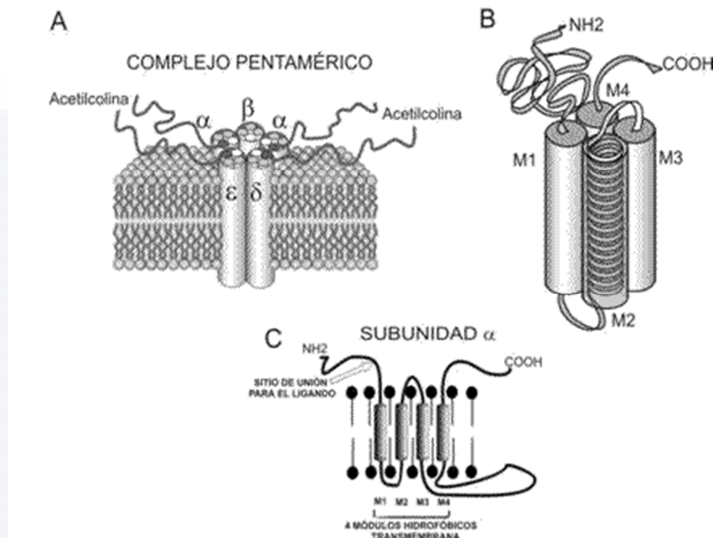
Existen distintos tipos de receptores nicotínicos presinápticos, postsinápticos y extrasinápticos/fetales.

El típico receptor postsináptico es un pentámero de 250 000 D, formado por cinco subunidades: dos alfa -  $\alpha$  - (40 000 D cada una), una beta -  $\beta$  - (65 000 D), una delta -  $\delta$  - (60 000 D) y una épsilon -  $\epsilon$  - (50 000 D). Tiene una característica forma de roseta, asimétrica, cuyas subunidades rodean un ionóforo central o “canal químicamente sensitivo”, en contraposición con los “eléctricamente sensitivos”: los canales de sodio adyacentes. Las subunidades  $\alpha$  son las más importantes a nivel funcional, ya que tiene los sitios catiónicos de unión principales (afinidad por agonistas y antagonistas).

## ANESTESIOLOGIA

Las subunidades  $\beta$  y  $\delta$  tienen otros sitios de unión no catiónicos, con afinidad para alcoholes, anestésicos locales y otras moléculas, que pueden afectar la fisiología del receptor. (14)

RECEPTOR NICOTÍNICO DE ACETILCOLINA



### 1.3 SINTESIS DE ACETILCOLINA

Consiste en la unión de la colina (proveniente del líquido extracelular) y el acetato (cedido por las mitocondrias, en forma de acetilcoencima A).

Para que esta reacción se lleve a cabo, son necesarios dos requisitos:

Presencia de la enzima catalizadora: colintransferasa (CAT).

El flujo de sodio, imprescindible para poder llevar a cabo:

- a. La captación de colina;
- b. La activación de la CAT
- c. La activación mitocondrial
- d. Almacenamiento de acetilcolina sintetizada en las vesículas sinápticas

**1.4 FLUJO Y CANALES DE CALCIO**

Así como el sodio es necesario para la síntesis de acetilcolina, el calcio lo es para los fenómenos de:

- a. Movilización de las vesículas hacia la zona activa;
- b. Liberación vesicular de la acetilcolina

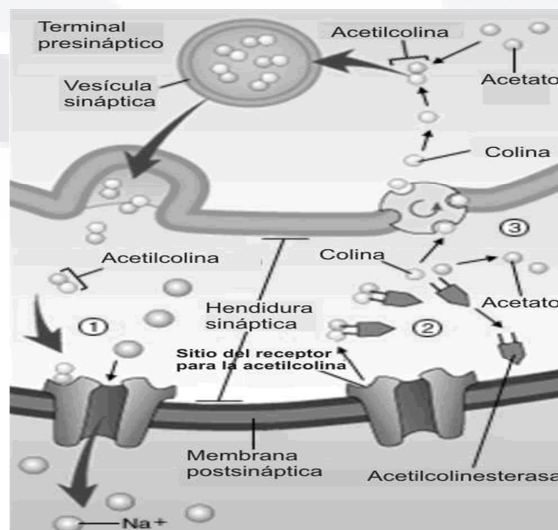
El flujo de calcio es activado por el potencial de acción conducido por el axón desde el asta anterior de la medula, mediando el estímulo de la adenilciclase y el consiguiente aumento del AMPc. Los canales cálcicos se encuentran ubicados entre las vesículas.

**1.5 PROTEINAS REGULADORAS DE LA LIBERACION DE ACETILCOLINA**

A últimas fechas ha ganado interés la injerencia de proteínas que regulan la liberación de la acetilcolina a la biofase. Una de ellas, la sinaptosina, media el proceso por el cual el calcio liberado y la ATPasa dependiente de calcio desfosforila la membrana de la vesícula sináptica (en este momento, llamada sinaptosoma), logrando su apertura en la zona activa hacia la biofase.

En este fenómeno, el sinaptosoma pasa a ser el exosoma.

Otras proteínas podrían modular de diversas formas el proceso: ellas son la sinaptotagmina, sinaptobrevina, la syntaxina, la sinaptofisina, etcétera.





### **1.6 POTENCIALES ELECTRICOS**

Potenciales miniatura de placa motora: son potenciales de baja amplitud, producto de la liberación espontánea de un *quantum* de acetilcolina (contenido de una sola vesícula sináptica), sin mediación de un potencial de acción.

Potencial de placa motora: es un potencial de amplitud 100n veces mayor que el potencial miniatura de placa motora, producto de la liberación de centenares de quanta de acetilcolina. Es inducido por la llegada de un potencial de acción conducido por el axón.

### **1.7 TRANSMISION NEUROMUSCULAR NORMAL**

Consiste en axón. Potencial de acción. (+) Adenilciclasa. (+) AMPc liberación de  $Ca^{2+}$ . Movilización de vesículas. Liberación de acetilcolina. Unión de dos moléculas. Acetilcolina a sendas subunidades  $\alpha$  de un receptor nicotínico. Cambio conformacional (activación). Apertura del ionóforo central. Salida de  $K^+$ /entrada de  $Na^+$ . Generación de corriente canal. Caída del potencial transmembrana. Despolarización de la placa terminal. Potencial de placa motora. Transformación en potencial de acción. Propagación al musculo. Contracción muscular.

### **1.8 MARGEN DE SEGURIDAD DE LA TRANSMISION NEUROMUSCULAR NORMAL**

Es un concept fundamental: la naturaleza ha provisto mecanismos de seguridad para garantizar que la transmisión neuromuscular no se interrumpa, y con ella, importantes funciones vitales. Este mecanismo de seguridad se halla garantizado por los siguientes fenómenos:

La liberación de acetilcolina es 4 a 5 veces mayor que la cantidad necesaria para que se produzca la transmisión. La cantidad de receptores postsinápticos es también mayor que la indispensable para que dicha transmisión pueda llevarse a cabo. Como consecuencia del primer punto, debe ser ocupado por lo menos 75% o más de los receptores por un bloqueador o antagonista de la transmisión neuromuscular para lograr evitar de manera efectiva tal conducción.

Existen distintos márgenes de seguridad para distintos músculos, diversos antagonistas y diferentes situaciones fisiológicas y patológicas.

Procesos involucrados en el margen de seguridad:

- Exceso de producción y liberación de acetilcolina
- Numero de receptores postsinápticos
- Sitios aceptores distintos en el receptor
- Neuroplasticidad de la unión neuromuscular

### **1.9 NEUROPLASTICIDAD DE LA UNION NEUROMUSCULAR**

Es la modulación y la capacidad de cambio de las estructuras funcionalmente activas, tanto en su morfología como en su funcionamiento, según las situaciones fisiológicas o patológicas que se presenten. Los cambios del margen de seguridad y del carácter de la transmisión sináptica son el resultado de esta neuroplasticidad.

En épocas pasadas, la unión neuromuscular, fue considerada una estructura rígida, como la mayoría de las estructuras nerviosas. En la actualidad se sabe que es una estructura de amplio rango dinámico, y que dicha neuroplasticidad es gobernada por factores genéticos y epigenéticos.

### **1.10 SITUACIONES QUE PONEN EN JUEGO LA NEUROPLASTICIDAD DE LA UNION NEUROMUSCULAR**

- Cambios del tamaño de la fibra muscular: hipertrofia o atrofia
- Cambios de la actividad neuronal o muscular: aumento o disminución de la actividad
- Situaciones fisiológicas: la actividad muscular (ejercicio y la edad)
- Situaciones patológicas: los cuadros de atrofia por denervación, atrofia por inmovilización, cuadros de reinervación, grandes quemados, poli neuropatías, daño muscular masivo, miopatías, empleo prolongado de relajantes en la UTI, tratamientos crónicos con corticoides, difenilhidantoína, carbamacepina, etc.

## 2. RELAJANTES MUSCULARES

Todo paciente que requiera relajación muscular debe estar primero bajo el efecto de hipnóticos y analgésicos para evitar la ansiedad y el dolor, ya sea para ventilación mecánica o para cirugía.

Los relajantes musculares de acción periférica son un grupo de fármacos sintéticos empleados en la anestesiología y en la unidad de cuidados intensivos, desarrollados a partir de los venenos vegetales (curare), utilizados por los indígenas americanos en sus flechas.<sup>(14)</sup> su descripción original la hicieron Raleigh y Humboldt al describir el efecto sobre la actividad muscular de los animales de concentrados de ciertas plantas de Sudamérica que utilizaban los indígenas en las puntas de flecha. En el siglo XIX Claude Bernard describió la fisiología de la unión neuromuscular.

En 1912 Lawer fue el primero en usar el curare durante la anestesia, pero el mérito de la introducción de estos agentes en la práctica clínica lo tiene Griffith cuando retoma esta práctica en 1942. A partir de este año el conocimiento sobre la anatomía, la fisiología y la farmacología de la placa neuromuscular, la dinámica de la acetilcolina y la conformación y científica de los receptores a esta molécula han evolucionado de manera logarítmica, en conjunto con el desarrollo de nuevas y más potentes, moléculas de relajantes musculares, de tal manera que el conocimiento y el empleo clínico de ellos se ha transformado en una ciencia de gran profundidad y complejidad.<sup>(13)</sup>

Su gran versatilidad los ha posicionado como una de las piedras angulares de la anestesia general para facilitar la manipulación e intubación de la vía aérea y proporcionar las condiciones de relajación del músculo estriado esquelético para diversos procedimientos quirúrgicos, pero además se han exportado a otras áreas fuera del quirófano, como las unidades de cuidados intensivos, en donde son importantes facilitadores de la ventilación mecánica y coadyuvantes para el manejo de entidades como la hipertensión intracraneana y el síndrome compartimental abdominal.<sup>(13)</sup>

Los relajantes musculares son un grupo heterogéneo de moléculas cuyo efecto final es el mismo, la relajación muscular, pero que tiene una farmacocinética y una farmacodinamia muy variadas, lo que impone un conocimiento profundo de ésta para poderlos utilizar con seguridad.

Los avances en la investigación de esta interesante área del conocimiento han llevado al desarrollo de nuevos antagonistas de los relajantes neuromusculares, como el sugammadex, que tiene un interesante y peculiar mecanismo de acción.

## **2.1 EFECTOS POSTSINAPTICOS DE LOS RELAJANTES MUSCULARES NO DESPOLARIZANTES**

Tienen un mecanismo de acción competitivo y se unen a las subunidades  $\alpha$  en los mismos lugares de acción que la acetilcolina. La administración de RMND reduce gradualmente el potencial de la placa motora. Cuando el potencial de placa ya no alcanza el umbral dejan de producirse potenciales de acción y contracciones musculares. Es un fenómeno de “todo o nada” en cada fibra muscular. Basta que una de las dos subunidades esté ocupada por una molécula de curare para que el receptor quede bloqueado. Este tipo de interacción recibe el nombre de competitiva debido a que es posible contrarrestar el efecto de los RMND con un exceso de acetilcolina

## **2.2 EFECTOS PRESINAPTICOS DE LOS RELAJANTES MUSCULARES NO DESPOLARIZANTES <sup>(15)</sup>**

En las terminaciones nerviosas presinápticas existen receptores nicotínicos colinérgicos. La función de estos receptores consistiría en permitir un control positivo y la movilización de las moléculas de acetilcolina presináptica para que se mantenga su liberación, durante las estimulaciones a frecuencia elevada. La acetilcolina incrementaría su propia movilización a través de una actividad de los canales de calcio, con entrada de calcio que se combinaría con calmodulina para inhibir la sinapsina I e inducir desplazamiento de las vesículas hacia las zonas activas. Existen diversos factores que favorecen la función de estos receptores. La aplicación de acetilcolina directamente sobre la placa motora no conlleva una disminución del potencial de placa cuando la frecuencia es elevada. Igualmente la cantidad de acetilcolina disminuye poco cuando se estimula a alta frecuencia, mientras que la presencia de un RMND acentúa esta disminución. Estos hechos indicarían que el agotamiento en presencia de dosis reducidas de RMND no es un fenómeno postsináptico, sino secundario al bloqueo de los receptores presinápticos.

## **2.3 EFECTOS SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO AUTONOMO <sup>(15)</sup>**

Todos estos efectos dependen de las dosis empleadas y son aditivos. Su intensidad no disminuye al reducir la velocidad de inyección.

### ***EFECTO GANGLIOPLEJICO***

Este efecto es secundario al bloqueo de los receptores nicotínicos postsinápticos situados en la zona ganglionar. Ha sido observado sobre todo con la d-tubo curarina: con éste fármaco se manifiesta con dosis cercanas a las curarizantes. Casi no existe con los BMND esteroideos, el atracurio o el mivacurio, ya que se necesitan dosis como mínimo 50 veces superiores a las dosis curarizantes.

### ***EFFECTO SOBRE LOS RECEPTORES MUSCARINICOS***

La inhibición de los receptores muscarínicos M2 del nódulo sinusal puede provocar una taquicardia. Se pueden apreciar las eventuales propiedades vagolíticas de un curare mediante la relación DA50 vagolítica/DA50 curarizante. Esta relación es aproximadamente de 4 para el pancuronio, de 25 para el atracurio y de 80 para el vecuronio. De todos los relajantes no despolarizantes, la galamina es el más vagolítico: tiene una relación de 0.6.

No se ha demostrado que los curares tengan efectos sobre los receptores muscarínicos de tipo M3 situados en los vasos sanguíneos e implicados en los fenómenos de vasodilatación.

Existen también receptores presinápticos muscarínicos de tipo M2 en las terminaciones noradrenérgicas. Estos receptores se encargarían de limitar la liberación de noradrenalina. Al bloquear estos receptores, el pancuronio y la galamina incrementarían la liberación de noradrenalina, potenciando la taquicardia secundaria a sus propiedades vagolíticas.

### ***EFFECTOS SOBRE LA LIBERACION Y LA RECAPTACION DE NORADRENALINA***

El pancuronio y el fazadinio bloquearan la recaptación neuronal de la noradrenalina (tipo I) en el musculo cardiaco y las fibras lisas. Aunque este efecto solo aparece con dosis elevadas, este es el mecanismo que explicaría el posible aumento de la concentración plasmática de catecolaminas que se puede observar en algunos pacientes. El atracurio puede inhibir la recaptación de tipo 1 y tipo 2 (extra neuronal) pero a concentraciones muy superiores a las que producen bloqueo neuromuscular

## **2.4 LIBERACION DE HISTAMINA**

### ***LIBERACION NO ESPECÍFICA***

Numerosos compuestos básicos de carga positiva pueden inducir una liberación histamínica. El mecanismo es consecuencia de la fijación y la acción directa del bloqueador neuromuscular sobre la superficie de los mastocitos y los basófilos, lo que induce una liberación de histamina; en este mecanismo participa el calcio. La liberación de histamina no específica representa una exageración del efecto farmacológico. No está mediada por anticuerpos y aparece sin necesidad de una exposición previa al producto. Esta favorecida por la velocidad de inyección del relajante, la dosis y la existencia de un terreno atópico. La manifestación clínica de una liberación e histamina no específica suele ser menos intensa que la que se observa durante una reacción inmunológica, ya que la liberación de histamina no es tan masiva.

**ANAFILAXIA**

Cualquier curare puede provocar un accidente alérgico. Se trata de reacciones de hipersensibilidad inmediata (tipo I) secundarias a la producción de IgE específicas que se unen a receptores de membrana específicos de los mastocitos tisulares de los basófilos circulantes, así como a receptores específicos de las plaquetas y eosinófilos. La parte alérgica de los relajantes musculares es el grupo amonio cuaternario. Los pacientes pueden haberse sensibilizado tras una exposición previa a un curare o a sustancias portadoras de amonio cuaternario (cosméticos, desinfectantes, etc.) estos mecanismos de sensibilización explican la gran frecuencia de reacciones cruzadas entre relajantes musculares (70%) y también la posibilidad de que produzcan accidentes en pacientes que nunca habían sido anestesiado antes. Los curares no activan la vía del complemento.

**2.5 ACTIVIDAD ANTICOLINESTERASICA**

Debido a su similitud estructural con la acetilcolina, los curares pueden fijarse a los sitios activos de las colinesterasas e inhibir eventualmente su actividad. Los curares inhiben la acetilcolinesterasa globular a concentraciones muy superiores a las que producen el bloqueo neuromuscular y, por consiguiente, no tienen ninguna repercusión clínica.

### 3. MECANISMO DE ACCION DE LOS RELAJANTES MUSCULARES

El conocimiento de la fisiología de la placa motora y los receptores nicotínicos son la base para la comprensión de los diferentes tipos de bloqueo neuromuscular. Estos son:

- (1) Bloqueo no competitivo, despolarizante o de Fase I
- (2) Bloqueo competitivo o no despolarizante
- (3) Bloqueo dual, de Fase II o de desensibilización

#### **3.1 BLOQUEO NO COMPETITIVO, DESPOLARIZANTE O DE FASE I**

El bloqueo despolarizante ocurre cuando dos moléculas de succinilcolina, o bien una de succinilcolina y otra de acetilcolina, se unen a las dos subunidades  $\alpha$  del receptor. De esta manera la succinilcolina imita la acción de la acetilcolina ocasionando la despolarización de la membrana postsináptica.

Inicialmente, la despolarización genera un potencial de acción que ocasiona contracciones musculares asincrónicas que clínicamente se observan como fasciculaciones. Puesto que la succinilcolina no es destruida por la acetilcolinesterasa y su hidrólisis es más lenta que la de la acetilcolina, el estado de despolarización persiste hasta cuando el agente sea eliminado de la unión neuromuscular. La interrupción de la transmisión nerviosa en la unión neuromuscular ocurre porque la membrana despolarizada no responde a la acetilcolina que se sigue liberando. La repolarización de la célula muscular no es posible hasta que la colinesterasa plasmática (pseudocolinesterasa) hidrolice la molécula de succinilcolina, por tanto, el bloqueo despolarizante ocasiona la apertura sostenida del canal del receptor. Se necesita que las moléculas de succinilcolina ocupen sólo el 20% de los receptores de acetilcolina para que se establezca un bloqueo neuromuscular (BNM) del 95%. El canal abierto en forma sostenida y la despolarización de la membrana postsináptica permiten el paso de  $K^+$  hacia el exterior, ocasionando un aumento de la concentración del  $K^+$  sérico de aproximadamente 0.5 mEq/Li [12].

El bloqueo despolarizante se potencia al administrar anticolinesterásicos puesto que éstos inhiben tanto la acetilcolinesterasa como la pseudocolinesterasa, impidiendo así el metabolismo de la succinilcolina. Este tipo de bloqueo es antagonizado por relajantes no despolarizantes <sup>(14)</sup>. Cuando se administra un relajante muscular no despolarizante después de la succinilcolina, el resultado es el antagonismo del bloqueo neuromuscular despolarizante, aunque esta acción no es lo suficientemente efectiva para producir movimiento muscular, pero sí se observa con el estimulador de nervio periférico.

La hiperkalemia, la hipermagnesemia y la hipotermia potencian la acción de los agentes despolarizantes, mientras que la hipokalemia y la hipomagnesemia reducen su actividad.

**El número de dibucaína:** la dibucaína es un anestésico local no utilizado en clínica que inhibe la colinesterasa plasmática y se usa para detectar la presencia de una variante genética anormal de pseudocolinesterasa (pseudocolinesterasa atípica). Esta variante anormal responde a la dibucaína en forma diferente que la pseudocolinesterasa normal. El número de dibucaína significa el porcentaje de actividad de la colinesterasa plasmática inhibida por la dibucaína.

La pseudocolinesterasa normal es inhibida en un 80% mientras que la variante lo es en un 20%. En consecuencia, un paciente con número de dibucaína de 70 – 80 tiene una pseudocolinesterasa normal (homocigota típica). Un paciente con número de dibucaína de 20 – 30 tiene una pseudocolinesterasa homocigota atípica y presenta una respuesta prolongada a la administración de succinilcolina (4-8 horas).<sup>(3)</sup>

El bloqueo de fase I se caracteriza por los siguientes patrones electrofisiológicos y clínicos:

- Hay caídas de la amplitud del estímulo aislado y del tren de cuatro estímulos, gradual y similar de sus componentes.
- No agotamiento del tren de cuatro
- No se produce agotamiento tetánico ni facilitación posttetánica.
- Hay producción de fasciculaciones.

### **3.2 BLOQUEO DUAL DE FASE II, O POR DESENSIBILIZACION**

Se manifiesta como la transformación de un bloqueo de fase I a fase II. Durante la exposición prolongada del receptor a un agonista, tal como la acetilcolina o la succinilcolina, los receptores se desensibilizan y no es posible la apertura del canal. Si la desensibilización tiene lugar por la administración de succinilcolina a dosis altas –ya sea por bolos repetidos o por infusión–, tiene lugar el bloqueo de fase II, que se caracteriza por la prolongación de bloqueo neuromuscular más allá del tiempo previsto para el metabolismo de la succinilcolina, y porque las respuestas musculares al estímulo eléctrico son similares a las del bloqueo no despolarizante. Lo mismo que éste, puede ser revertido con anticolinesterásicos, pero los efectos de la neostigmina en presencia de actividad atípica de la colinesterasa plasmática son impredecibles y pueden llevar a intensificación del bloqueo.



El bloqueo de fase II puede ser potenciado por los agentes anestésicos inhalatorios. El mecanismo de transición de Fase I a Fase II está aún en estudio. Este tipo de bloqueo también se observa cuando el paciente presenta actividad atípica de la colinesterasa plasmática.

El bloqueo de fase II se caracteriza por los siguientes patrones electrofisiológicos y clínicos: <sup>(14)</sup>

- Hay caída secuencial de la amplitud de los componentes del tren de cuatro
- Hay agotamiento del tren de cuatro
- Se producen agotamiento tetánico y facilitación posttetánica
- No hay producción de las fasciculaciones
- El bloqueo puede ser antagonizado con el empleo de antiacetilcolinesterásicos.

### **3.3 BLOQUEO COMPETITIVO O NO DESPOLARIZANTE**

Este tipo de bloqueo resulta de la administración de un relajante muscular no despolarizante (RMND). El relajante muscular tiene un mecanismo de acción competitivo con la acetilcolina al unirse a una de las subunidades  $\alpha$  de los receptores nicotínicos de la membrana postsináptica, pero no activa los receptores. La despolarización es inhibida y el canal iónico permanece cerrado.

La ocupación del 70% de los receptores por un relajante muscular no despolarizante no produce evidencia de bloqueo neuromuscular, según lo indica la respuesta muscular a un estímulo único con el estimulador de nervio periférico. Sin embargo, la ocupación de más del 80% de los receptores bloquea la transmisión neuromuscular. Esto confirma el amplio margen de seguridad de la transmisión neuromuscular y constituye la base para el monitoreo del bloqueo neuromuscular. El factor de seguridad consiste en un exceso de receptores que garantiza la formación de un potencial de placa terminal suficiente para propagar un potencial de acción. Para iniciar un potencial de acción muscular (PAM) deben abrirse como mínimo entre un 5% y un 20% de los canales de la unión neuromuscular. Gracias al factor de seguridad, la amplitud del PPT debe ser menor que el 70% de su valor inicial para que el relajante muscular bloquee la propagación del potencial de acción.

Entre los factores que aumentan el bloqueo neuromuscular con los RMND están: hipotermia, acidosis respiratoria, hipokalemia, hipocalcemia, hipermagnesemia, función adrenocortical reducida, pacientes gravemente enfermos. También algunas drogas tales como anestésicos volátiles; antibióticos aminoglicósidos, clindamicina, estreptomina, polimixina A y B, anestésicos locales; antiarrítmicos cardíacos como lidocaína, quinidina, procainamida, bloqueantes de los canales de calcio; diuréticos de asa, furosemida, azatioprina, tiazidas; magnesio; litio, clorpromazina, fenitoína y bloqueantes ganglionares.

ANESTESIOLOGIA

Las penicilinas, el cloramfenicol y las cefalosporinas no producen alteraciones del bloqueo neuromuscular. La disminución del flujo sanguíneo y el shock de cualquier etiología aumentan el tiempo de latencia y prolongan la acción de los RMND. Reducen la magnitud del bloqueo neuromuscular no despolarizante los siguientes factores: hiperkalemia, hipertermia, quemaduras de más del 35%, paresia o hemiplejia.

La evaluación del BNM depende de los patrones característicos de respuesta a las diferentes clases de relajantes musculares, que se presentan en la siguiente tabla (ver monitoreo de la RNM):

	Despolarizantes	No despolarizantes
Fasciculaciones	+	-
Respuesta tetánica	No se debilita	Se debilita
Facilitación postetánica	-	+
Anticolinesterásicos	Potencian el bloqueo	Revierten el bloqueo
Dosis adicional de RMND	Antagonismo	Potenciación
Dosis repetidas	Pueden inducir Bloqueo de Fase II	No alteraciones

## 4. CLASIFICACIÓN DE LOS RELAJANTES MUSCULARES<sup>(15)</sup>

Los relajantes musculares se clasifican en despolarizantes y no despolarizantes de acuerdo con su acción en los receptores. El único relajante despolarizante en uso es la succinilcolina. Los relajantes musculares no despolarizantes (RMND) son amonios cuaternarios, que se clasifican en dos grandes grupos: los esteroideos y las benzilisoquinolinas.

### 4.1 RELAJANTES MUSCULARES DESPOLARIZANTES SUCCINILCOLINA

#### **SUCCINILCOLINA**

Es el relajante muscular de menor tiempo de latencia –de 30 a 60 seg–; es ideal para facilitar la intubación endotraqueal y para procedimientos quirúrgicos cortos; la duración de su acción es de 2 a 6 minutos después de la administración de 1 mg/kg. La succinilcolina imita la acción de la acetilcolina en la unión neuromuscular pero la hidrólisis es mucho más lenta. Por tanto, la despolarización es prolongada y se produce el bloqueo neuromuscular. A diferencia de los RMND su acción no puede ser revertida y la recuperación es espontánea, mediante la pseudocolinesterasa plasmática. Los anticolinesterásicos tales como la neostigmina potencian el bloqueo neuromuscular. La succinilcolina se administra en la inducción de la anestesia, después de que el paciente pierda la conciencia. En adultos, la administración de una dosis única puede causar taquicardia, pero con dosis repetidas puede ocurrir bradicardia; en niños la bradicardia se observa con la primera dosis. Con dosis mayores a 2 mg/kg o dosis repetidas puede desarrollarse un bloqueo dual, que se traduce en parálisis prolongada y es causado por la transformación del bloqueo de fase I en bloqueo de fase II. Para confirmar el diagnóstico de bloqueo dual o de fase II se puede utilizar edrofonio. Los individuos con miastenia gravis son resistentes a la succinilcolina pero pueden desarrollar bloqueo dual.

La parálisis muscular prolongada puede ocurrir también cuando existe colinesterasa plasmática atípica. La ventilación mecánica debe continuar hasta cuando se restaure la función muscular espontánea. La dosis es de 1-2 mg/kg IV. La administración de una pequeña dosis (10%) de un RMND (pretratamiento) es profiláctica de las fasciculaciones inducidas por succinilcolina y, posiblemente, para las mialgias postoperatorias. Un meta-análisis concluyó que el pretratamiento con varios RMND, una benzodiazepina o un anestésico local reducían en un 30% la incidencia de mialgias al administrarse 3 minutos antes de la succinilcolina. El pretratamiento más usado era con 0.07 mg/kg d-tubocurarina, y que 0.05 mg/kg de rocuronio previenen también las fasciculacionesii [13].

**CONTRAINDICACIONES:** quemaduras recientes, trauma medular con paraplejia o cuadriplejia entre los días 2 y 100 después de la lesión; hiperkalemia, trauma muscular severo, insuficiencia renal, colinesterasa plasmática atípica e historia familiar de hipertermia maligna. Debe ser usada con precaución en enfermedades musculares puesto que existe propensión a la hipertermia maligna.

## ANESTESIOLOGIA

---

**VENTAJAS:** el tiempo de latencia es el más corto de todos los relajantes musculares conocidos hasta la fecha, por tanto es muy útil y no ha podido ser reemplazado para la inducción de secuencia rápida en caso de tener que dar anestesia a un paciente con estómago lleno.

**EFFECTOS ADVERSOS:** Cardiovasculares: la succinilcolina puede causar bradicardia, especialmente si es la segunda dosis, o más. Los niños son más susceptibles a desarrollar esta complicación.

**EFFECTOS METABÓLICOS:** el nivel de K<sup>+</sup> se incrementa en 0.5 mEq/l (1 mmol/l); por tanto, es necesario tener precaución en los pacientes hiperkalémicos.

**AUMENTO DE LA PRESIÓN INTRAOCULAR E INTRACRANEANA:** se produce un aumento de estas presiones inmediatamente después de la administración de succinilcolina, por tanto, debe evitarse en pacientes con heridas de globo ocular y en trauma o tumores intracraneanos.

**RELAJACIÓN MUSCULAR PROLONGADA:** en casos de colinesterasa plasmática atípica o bloqueo dual.

**HIPERTERMIA MALIGNA:** la succinilcolina puede estimular la aparición de hipertermia maligna en los pacientes susceptibles. Esta entidad es una alteración autosómica dominante del músculo esquelético ocasionada por una deficiencia del receptor de rianodina, responsable del control del flujo de calcio en el músculo esquelético. La presentación clínica de esta miopatía son hipertermia, metabolismo muscular acelerado, acidosis metabólica, contracturas, taquicardia y muerte, si no es tratada oportunamente con el relajante muscular postsináptico dandroleno.

**MIALGIAS:** las fasciculaciones producidas por este medicamento antes de la relajación muscular causan dolor muscular generalizado en el periodo postoperatorio.

**METABOLISMO:** La succinilcolina es metabolizada en 5 a 10 minutos por la colinesterasa plasmática a succinil-monocolina (cuyas propiedades relajantes musculares despolarizantes son clínicamente insignificantes) y en un paso posterior, sufre hidrólisis alcalina más lentamente en el plasma a ácido succínico y colina, ambos inactivos. Cerca del 10% del medicamento se excreta modificado en la orina.

### **DECAMETONIO**

Es un agonista de los receptores colinérgicos postsinápticos, al igual que la acetilcolina, el carbacol y la succinilcolina. No es destruido por la colinesterasa plasmática, por lo cual tiene un efecto más prolongado que la succinilcolina. En la actualidad no se emplea en clínica.

#### **4.2 RELAJANTES MUSCULARES NO DESPOLARIZANTES (RMND)**

Después de la administración intravenosa la debilidad muscular progresa rápidamente a parálisis flácida. Los músculos pequeños como los extraoculares y los de los dedos se afectan primero que los de los miembros, el cuello y el tronco. Posteriormente se relajan los músculos intercostales y por último el diafragma. La recuperación de la función ocurre en orden inverso.

El mecanismo de acción de los relajantes musculares no despolarizantes se produce por:

1. Antagonismo competitivo clásico:

Se produce un bloqueo competitivo, al unirse una o dos moléculas del RMND a las subunidades  $\alpha$  del receptor, con lo cual no puede actuar de inmediato el agonista fisiológico (acetilcolina). El ionóforo central se mantiene cerrado e inactivo, mientras dure la presencia del antagonista en la biofase, adherido al receptor.

Este mecanismo obedece a la ley de acción de las masas: si aumenta la concentración en biofase del agonista, desplaza al antagonista y logra unirse a los receptores.

Por la razón anterior, y habiendo un baja concentración de RMND en la biofase, la presencia de antiacetilcolinesterásicos disminuye el bloqueo neuromuscular; al aumentar la concentración de acetilcolina, que, a su vez, desplazará de manera competitiva al RMND. Este es el mecanismo clásico que ocurre a dosis terapéuticas. Debido al margen de seguridad: el RMND debe ocupar el 75% o más de los receptores para bloquear la conducción normal.

2. Mecanismo no competitivo por bloqueo del canal abierto:

Una molécula relajante de pequeño tamaño molecular (succinilcolina o gallamina) o el pancuronio en altas concentraciones en la biofase, pueden introducirse dentro del ionóforo activado. Ello impide el flujo iónico, produciéndose bloqueo neuromuscular.

De rara ocurrencia clínica, es más un diagnóstico diferencial para entender un retardo en la recuperación del bloqueo neuromuscular, que una situación frecuente.

Es un fenómeno local (no necesariamente ocurre en todos los músculos de la economía)

Requiere la activación previa del receptor por un agonista (acetilcolina o succinilcolina)

## ANESTESIOLOGIA

---

La administración de anticolinesterásicos empeora el bloqueo neuromuscular (posibilita la apertura de más ionóforos y, en consecuencia, mayor bloqueo de canales abiertos).

Puede darse en las siguientes circunstancias:

- Muy altas dosis de RMND, concomitantes a la presencia de antiacetilcolinesterásicos y/o acetilcolina
- Presencia de otros agentes (alcoholes, anestésicos locales, etc.) que podrían tener sitios aceptores en el trayecto del canal.
- Presencia de moléculas chicas catiónicas (gallamina, succinilcolina)
- Ocurrencia e estímulos repetitivos (tétanos repetitivo): ejemplo claro de efecto local.
- Administración inmediata de pancuronio, sin esperar la recuperación del bloqueo neuromuscular por succinilcolina inyectada con anterioridad, para la intubación endotraqueal.

### 3. Mecanismo no competitivo con bloqueo de canal intermitente:

Algunas moléculas ya citadas (relajantes, alcoholes, anestésicos locales) podrían introducirse y salir de manera discontinua del ionóforo, generando corrientes de canal intermitentes, por lo cual el monto total de corriente sería menor y subumbral. Esto generaría la imposibilidad de alcanzar un potencial de acción, equivaliendo a nivel funcional a un bloqueo neuromuscular.

### 4. Mecanismo no competitivo con bloqueo de canal cerrado:

Ciertas moléculas no relajantes (ketamina, naloxona y otros opioides, antidepressivos tricíclicos, etc) podrían unirse a los sitios aceptores no necesariamente catiónicos de las subunidades  $\beta$  o  $\delta$ , en la boca del canal sin activar.

Como consecuencia "ocuparían" lugar, de modo tal que las moléculas de acetilcolina presentes en biofase no podrían alcanzar las subunidades  $\alpha$  y activar al receptor, dando como resultado otra forma de bloqueo neuromuscular.

No requiere la activación previa de otros receptores, como ocurre en el mecanismo de bloqueo con canal abierto. Funcionaría como un mecanismo aditivo al antagonista competitivo.

### 5. Desorganización de la matriz lipídica:

Algunas estructuras químicas pequeñas (succinilcolina) podrían difundir al citoplasma de la fibra muscular adyacente al receptor, entrando por la periferia, o por un canal abierto. Como consecuencia, al deformar la matriz lipídica en contacto con el receptor, no dejarían que éste, activado de manera normal por la acetilcolina, haga su cambio conformacional y abra el ionóforo central. Ello actuaría como una forma de bloqueo neuromuscular. Funcionaría como un mecanismo aditivo al antagonismo competitivo.

## ANESTESIOLOGIA

---

### 6. Mecanismo presinápticos

Según la dosis y la afinidad por los receptores nicotínicos presinápticos, algunos RMND interferirían con la retroalimentación positiva para la liberación de la acetilcolina, al unirse a dichos receptores. Al disminuir el monto de la liberación de la acetilcolina, impedirían el juego que explica la ley de acción de las masas (competición agonista-antagonista en la biofase), para actuar en la placa terminal). Resulta un mecanismo aditivo con el bloqueo competitivo, pues facilita su perdurabilidad. Por este mecanismo se explican los principios del cebado y de precurarización.

### 7. Bloqueo por desensitización:

Los receptores postsinápticos pueden tener una configuración distinta a la de reposo y la de activación, conocida como desensitización. Este fenómeno se explica por la existencia de variedades genéticas de algunas subunidades ( $\alpha 8/\beta 2$ , en vez de  $\alpha 1/\beta 1$ ), lo cual facilitaría la entrada de calcio al receptor, la translocación de la proteincinasa C, la fosforilación de las proteínas del receptor y la consiguiente alteración conformacional del mismo, que quedaría "insensible" al agonista.

Este mecanismo es proporcionado por sustancias químicas tales como los barbitúricos, la succinilcolina, los antiacetilcolinesterásicos, algunos bloqueantes cálcicos y anestésicos locales, las fenotiacinas, alcoholes, la ketamina y algunos agentes inhalatorios, este fenómeno es también sinérgico con el antagonismo competitivo clásico, colaborando en el bloqueador neuromuscular por RNMD, al hacer caer el margen de seguridad.

Los relajantes musculares no despolarizantes se clasifican en dos categorías farmacológicas:

1. Benzilisoquinolinas: derivados de la d-Tubocurarina. Pueden causar liberación de histamina a dosis terapéuticas. No tienen efectos vagolíticos.  
D-Tubocurarina, Alcuronio, Cis-atracurio, Atracurio, Mivacurio, Doxacurio
2. Aminoesteroides: derivados del pancuronio. No liberan histamina. El pancuronio tiene efecto vagolítico.  
Pancuronio, Vecuronio, Rocuronio, Pipecuronio, Rapacuronio

Una segunda clasificación depende de la duración de su acción:

- Muy corta (< 8 min): Rapacuronio
- Corta (8 – 20 min): Mivacurio
- Intermedia (20 – 50 min): D-Tubocurarina, atracurio, cis-atracurio, vecuronio, rocuronio
- Larga (> 50 min): Pancuronio, pipecuronio, doxacurio

## ANESTESIOLOGIA

En la tabla se presentan algunos de los relajantes de uso común. La dosis efectiva 95 (DE95) es la dosis media para producir una depresión de la respuesta muscular del 95% (bloqueo neuromuscular) en el músculo aductor del pulgar. La dosis estándar de intubación se toma como 2 veces la DE95 para paralizar el diafragma y la musculatura de la vía aérea.

Droga	DE95 (MG/KG)	Latencia	Duración	Metabolismo	Elim. renal	Elim. hepática
Mivacurio	0.08	2 – 3 min	15 – 20 min	Pseudocolinesterasa 95 – 99%	< 5%	0
Rocuronio	0.3	1.5 – 2 min	30 – 60 min	No	~ 40%	~60%
Vecuronio	0.056	2 – 3 min	60 – 75 min	Hígado 30 – 40%	40 – 50%	50 – 60%
Pancuronio	0.07	3 – 6 min	60 – 100 min	Hígado 10 – 20%	85%	15%
Atracurio	0.26	2 – 3 min	45 – 60 min	Elim. de Hoffman + hidrólisis éster	10 – 40%	0
Cis-atracurio	0.05	2 – 3 min	45 – 60 min	Elim. de Hoffman + hidrólisis éster	0 (?)	0 (?)

**D-tubocurarina:** Es el ejemplo clásico de los antagonistas competitivos en la unión neuromuscular. Es una benzilisoquinolina. El bloqueo de los receptores colinérgicos no es selectivo sobre la unión neuromuscular y el bloqueo de los ganglios autónomos simpáticos produce hipotensión. Puede liberar histamina a dosis de uso corriente. Produce bloqueo simpático. La aparición de drogas que no tienen estos efectos secundarios ha limitado el uso de la d-Tubocurarina a la precurarización para reducir en un 30% la incidencia de fasciculaciones y mialgias causadas por la succinilcolina.

La dosis de precurarización es de 0.07 mg/k. Tiempo de latencia: 3 – 5 minutos. Produce un bloqueo neuromuscular profundo a dosis de 0.3 mg/kg, con una duración de 70 - 90 minutos.

**Atracurio:** El besilato de atracurio es un relajante muscular del tipo de las benzilisoquinolinas con duración de acción intermedia. El atracurio experimenta un extenso metabolismo seguido a la inyección intravenosa, con menos del diez por ciento excretado sin cambios en la orina. El atracurio es metabolizado por dos mecanismos diferentes: la eliminación de Hoffman y la hidrólisis éster, siendo la laudanosina el metabolito de ambas reacciones. La **eliminación de Hoffman** es una degradación espontánea no enzimática a temperatura y pH fisiológicos, que ocurre en el nitrógeno cuaternario del lado alifático de la molécula de atracurio y cis-atracurio. La hidrólisis éster es mediada por esterasas no específicas no relacionadas con la colinesterasa plasmática. Ambas vías para la eliminación son independientes de la función renal y hepática, hecho que permite su uso en pacientes con deterioro en la función de estos órganos.



## ANESTESIOLOGIA

---

El atracurio se relaciona con reacciones adversas en un 0.01-0.02 % de los pacientes; la mayoría se deben a liberación de histamina. Los efectos adversos incluyen anafilaxia, hipotensión (2%), vasodilatación, flushing (5%), taquicardia (2%), disnea, broncoespasmo (0.2%), laringoespasmo, rash y urticaria (0.1%).

La laudanosina, de excreción renal, ocasiona convulsiones a concentraciones altas; por este motivo se deben evitar infusiones por largo tiempo en pacientes con enfermedad renaliii [14].

Su duración corta y la escasez de efectos cardiovasculares secundarios hacen del atracurio una droga adecuada para pacientes con falla renal y hepática, enfermedad cardiovascular y cirugía ambulatoria.

Dosis: 0.3 -0.6mg/kg. Duración de la acción: 30 minutos. Dosis suplementarias: 5 a 10 mg. Dosis de infusión: 5-10 µg/kg/min. Ampollas de 50 mg.

**Cis-atracurio:** El cis-atracurio es uno de los isómeros del atracurio. Pertenece a las benzilisoquinolinas. Produce menos liberación de histamina que el atracurio, por tanto ocasiona menos efectos secundarios hemodinámicos a dosis elevadas. Es más potente y la duración de su acción el ligeramente mayor que la del atracurio. El cisatracurio es metabolizado en el plasma por la vía de Hoffman, independientemente de la función hepática y renal. La vía metabólica mediada por las esterasas plasmáticas tiene un papel limitado. La vida media de degradación del cis-atracurio en el plasma es de 29 minutos. Los metabolitos terminales son la laudanosina y un alcohol sin efecto relajante. El cisatracurio es de 4 a 5 veces más potente que el atracurio. Utilizado en infusión durante 24 horas la concentración de laudanosina es de 3 a 4 veces menor que con el atracurio a dosis equipotentes. La vida media de eliminación es de 22 - 25 minutos. A dosis DE95 la liberación de histamina es muy inferior al atracurio.

La dosis recomendada para la intubación es 150mg/kg. Esta dosis produce una iniciación de la relajación similar al vecuronio y atracurio, pero de mayor duración. La dosis de mantenimiento de la curarización puede ser en bolos de 30mg/kg cada 20 minutos aproximadamente, o en infusión continua a 1.5 mg/kg/minutoiv [15].

**Mivacurio:** es una benzilisoquinolina, tiene duración de acción corta. Es metabolizado por la colinesterasa plasmática No se asocia con actividad vagolítica ni bloqueo ganglionar. Puede ocurrir liberación de histamina, especialmente en inyección rápida. La neostigmina acelera la recuperación de la curarización por mivacurio. El mivacurio produce liberación de histamina, como el atracurio. La dosis en bolos de 100 mg/kg tiene una duración de 10 minutos. La dosis recomendada es de 150 mg/kg. Dosis de 200 mg/kg tienen una duración de 15-20 minutos. El tiempo de latencia disminuye aumentando la dosis. Infusión: El mivacurio es el curare de elección en infusión continua por estar desprovisto de efectos acumulativos. Las dosis para la infusión son de 6 - 8 mg/kg /minuto con monitoreo de la curarización.

## ANESTESIOLOGIA

---

**Rocuronio:** ejerce su efecto a los 2 minutos; es el RMND de latencia más rápida. Es un aminoesteroide de acción intermedia. Tiene mínimos efectos de liberación de histamina y cardiovasculares; a dosis altas tiene moderada actividad vagolítica. Es captado por el hígado para ser eliminado por la bilis no metabolizado. Menos del 30% se encuentra en la orina. La vida media de eliminación es de 131 minutos. Un metabolito del Rocuronio, el 17-desacetil rocuronio, rara vez se ha encontrado en el plasma o en la orina después de una dosis de 0.5 mg/kg a 1.0 mg/kg, con o sin infusión subsecuente hasta por 12 horas. Este metabolito tiene una actividad bloqueante muscular aproximada de 1/20 de la del rocuronio.

Una dosis de 600 mg/kg permite buenas condiciones de intubación en 60 - 90 s con una duración clínica de 30 minutos. Mantenimiento: Bolos de 1/4 de la dosis inicial (150 mg/kg). Dosis de infusión: 5 - 10 mg/kg/minuto. Es indispensable la monitorización de la relajación.

**Pancuronio:** es un relajante muscular aminoesteroideo, no despolarizante de larga acción. Compite con la acetilcolina en los receptores nicotínicos de la unión neuromuscular. Antagoniza competitivamente los receptores autonómicos colinérgicos y causa estímulo del sistema nervioso simpático y bloqueo vagal cardíaco selectivo.

Produce una elevación del 10 al 15% en la frecuencia cardíaca, la presión arterial media y el gasto cardíaco. No libera histamina. En pacientes con isquemia miocárdica se debe evitar la taquicardia. El prolongado tiempo de latencia de 3 - 4 minutos limita su utilidad para la intubación endotraqueal. Generalmente se usa para la ventilación mecánica prolongada en las unidades de cuidados intensivos, o en cirugías de larga duración.

Dosis: 0.1 mg/kg. Dosis de intubación: 0.15 mg/kg. Duración: 40 – 60 minutos.

La excreción es renal en un 80% sin cambios en la estructura, y biliar en un 5 – 10% sin cambios. La degradación es por desacetilación hepática en un 10 a 40%. La vida media de eliminación es 2.4 horas.

**Vecuronio:** El vecuronio es un relajante muscular esteroideo derivado del pancuronio, de duración intermedia. No produce liberación de histamina y no tiene efectos cardiovasculares. El vecuronio ha sido propuesto para la curarización en el insuficiente renal severo por su eliminación predominantemente hepática. Es metabolizado en el hígado por desacetilación. La eliminación renal tiene un papel menos importante. Se elimina del 20 al 30 % por la orina. La vida media de eliminación del vecuronio es de 116 minutos con una duración de acción comparable al atracurio.

Debe utilizarse en el shock, pacientes coronarios, hipertensión arterial y en alérgicos. En pacientes con insuficiencia hepática y colestasis debe utilizarse con prudencia y siempre con monitorización. La liberación de histamina es casi nula. A dosis 10 veces superiores a las curarizantes no tiene efectos gangliopléjicos. No tiene efectos simpaticomiméticos. Los efectos hemodinámicos son discretos. Se han descritos casos de bradicardia importantes en la inducción posiblemente por la utilización de altas dosis de opiáceos.

Dosis: Adulto: 0.07 – 0.1 mg/kg. Produce una duración de unos 40 minutos. Mantenimiento: Bolos de 1/4 de la dosis inicial. Infusión: 1 - 2 mg/kg/minuto. Se recomienda el uso de monitoreo de la curarización. El vecuronio es fácilmente antagonizado por la neostigmina.

**Rapacuronio:** es el único RMND que tiene corto tiempo de latencia y corta a intermedia duración de acción. Su tiempo de latencia es muy similar al de la succinilcolina, y la duración de acción es comparable a la del mivacurio. Las reacciones adversas son el broncoespasmo en los adultos, taquicardia en los niños, y la hipotensión en los ancianos. Puede ser revertido precozmente a partir de un bloqueo profundo, lo que le da una duración clínica similar a la succinilcolina. Aunque ha sido diseñado para reemplazar a la succinilcolina, no hay problema para usarlo como agente único con dosis de repetición, teniendo en cuenta que se transforma en un relajante con espectro de duración intermedia.

Representa una alternativa verdadera para la substitución definitiva de la succinilcolina en aquellos procedimientos que requieren de un corto de inicio de acción (estómago lleno, cesárea, heridas perforantes oculares etc.), y para usar como relajante único en procedimientos que requieren de un corto período de relajación (reducción ortopédica de fracturas y luxaciones, electroshock, etc.)v [16].

La dosis de intubación recomendada es 1.5 mg/k. El tiempo de latencia es 55 a 70 s. La recuperación espontánea con T1 del 25% (Primera contracción: 25% del control) es de 14 min y el intervalo T1 25% - TDC = 0.8 toma 19 minutos. Si se requieren tiempos de recuperación más cortos se debe revertir con anticolinesterásicos.

## 5. INTERACCIONES FARMACODINAMICAS DE LOS RELAJANTES MUSCULARES

Los relajantes musculares se caracterizan por protagonizar una serie de interacciones farmacológicas con distintos compuestos, en especial farmacodinamias.

Estos fenómenos tienen gran importancia clínica, ya que pueden generar una recuperación precoz o retardada del bloqueo neuromuscular.

### 5.1 ENTRE LOS RELAJANTES ENTRE SI

Por ejemplo: entre un RM despolarizante y un –RMND; pueden interactuar, por ejemplo, en la siguiente situación clínica: administración de succinilcolina y, sin esperar que cese el efecto del despolarizante, posterior administración del RMND. Desde un enfoque rigurosamente farmacológico, los mecanismos despolarizante y no despolarizante son antagónicos y no deberían esperarse problemas clínicos de esta interacción; pero, ante determinados eventos, como la prolongación de la acción de la succinilcolina (colinesterasa atípica o inhibida, bloqueo de fase II), podría existir más de una forma interacción, por lo general con un resultado final común: la prolongación del bloqueo neuromuscular. Este fenómeno puede obedecer a múltiples mecanismos, tales como la desensitización de los receptores, su bloqueo a canal abierto, la inhibición de la pseudocolinesterasa plasmática por el pancuronio, etcétera.

Otra posibilidad de interacción puede desarrollarse cuando, finalizando el acto quirúrgico, ante la necesidad de pequeños grados adicionales de bloqueo neuromuscular para el cierre de planos superficiales por el cirujano y habiendo estado el paciente bajo los efectos de un RMND, se administra dosis subparalizantes de succinilcolina. Tampoco deberían esperarse grandes trastornos clínicos, ya que, como se dijo, ambos tipos de relajantes musculares son antagonicos.

Otra situación de interacción, deliberada—y, por otra parte, beneficiosa para el paciente— es la que se provoca con la administración de una dosis precurarizante de RMND, a los efectos de minimizar o impedir las fasciculaciones e la succinilcolina.

### **5.1 ENTRE RMND Y OTROS DARMACOS**

- a) Agentes que prolongan el bloqueo neuromuscular. *Anestésicos inhalatorios*. Mecanismo múltiple: disminución de la liberación de acetilcolina, estabilización las membranas postsinápticas, alteración del flujo iónico cálcico.

*Benzodiacepinas*. El mecanismo involucrado parece ser la potencia GABA érgica.

*Anticonvulsivos en tratamiento agudo*. Mecanismo múltiple: disminución de la liberación de acetilcolina, estabilización de las membranas neuronales, alteración del flujo iónico.

*Hipnóticos*. Mecanismo múltiple: disminución de la sensibilidad de la membrana postsináptica a la acetilcolina, bloqueo de canales de iónicos, efecto directo sobre musculo estriado.

*Opioides*. El mecanismo involucrado sería la inhibición de la liberación de la acetilcolina pre sináptica

*Inmunosupresores*. Se postula un efecto inhibidor de la pseudocolinestreaa.

*Antibiótico*. Mecanismo múltiple: disminución de la liberación de acetilcolina (efecto pre sináptico “similar al magnesio”) y cambios de la sensibilidad del receptor postsináptico para aminoglucosidos, polimixinas, metronidazol y lincosaminas; efecto “anestésico local” para la estreptomina. Los antibióticos que potencian el bloqueo neuromuscular son estreptomina, gentamicina, kanamicina, neomicina, clindamicina, polimixina A y B, y tetraciclina. Los aminoglucósidos reducen la liberación de la acetilcolina de las terminales presinápticas al competir por el  $Ca^{2+}$  y, por tanto, este efecto se puede revertir con cloruro o gluconato de  $Ca^{2+}$ ; la tetraciclina causa los mismos efectos debido a la quelación del  $Ca^{2+}$ ; la lincomicina y la clindamicina bloquean físicamente los canales abiertos. Otros antibióticos actúan en la membrana presináptica o postsináptica. Los antibióticos que no tienen ninguna actividad sobre la unión neuromuscular son las penicilinas, las cefalosporinas y el cloramfenicol.

*Antieméticos*. Mecanismo múltiple: disminución del potencial de acción pre y postsináptico o inhibición de la pseudocolinesterasa.

## ANESTESIOLOGIA

---

*Corticoides.* En tratamiento crónico: mecanismo múltiple: cambios en la sensibilidad del receptor postsináptico, cuadro de miopatía tetraparesica en administraciones prolongadas (UTI), disminución de aclaramiento de los relajantes musculares.

*Diuréticos.* El mecanismo de potenciación es desconocido, si bien se postulan procesos iónicos. La furosemida tiene efectos de acuerdo con la dosis: a dosis bajas inhibe las protein-kinasas y a dosis altas inhibe la fosfodiesterasa. El aumento del  $Ca^{2+}$  en la terminal nerviosa es mediado por la fosforilación del canal dependiente del AMPc, por tanto, los inhibidores de la fosfodiesterasa aumentan la liberación de acetilcolina y antagonizan el bloqueo competitivo.

La furosemida tiene efectos bimodales: a dosis bajas potencian la dTC y a altas dosis antagonizan la liberación de acetilcolina. Estos efectos son clínicamente significativos.

Las tiazidas y el ácido etacrínico también potencian los efectos de los relajantes musculares, posiblemente por la alteración del volumen de distribución y el balance electrolítico secundario a la diuresis.

*Anestésicos locales y antiarrítmicos.* Mecanismo múltiple: disminución de la liberación de acetilcolina (efecto pre sináptico "similar al magnesio"), cambios de la sensibilidad del receptor postsináptico efecto "anestésico local", inhibición de la pseudocolinestrasa, disminución del flujo iónico cálcico, bloqueo postsináptico de receptores nicotínicos. Estos agentes potencian la acción de los dos grupos de relajantes musculares. Los mecanismos son: la reducción de la liberación neuronal de acetilcolina, la estabilización de la membrana postsináptica y se cree que la reducción de la duración del estado abierto del canal. Los mecanismos de acción de la fenitoína son similares a los de los anestésicos locales.

La procainamida y la quinidina potencian la acción de los bloqueantes neuromusculares posiblemente por estabilizar la membrana postsináptica. Los bloqueantes de los canales del calcio potencian la acción de los relajantes musculares posiblemente por la reducción de la entrada del  $Ca^{2+}$  a la terminal nerviosa.

*Vasodilatadores.* El mecanismo postulado es el aumento de flujo sanguíneo muscular.

*Iones de magnesio y litio.* El mecanismo demostrado es la inhibición de la liberación presináptica de acetilcolina

*Agonistas adrenérgicos.* Mecanismo múltiple: disminución del aclaramiento hepático para los RMND esteroides y disminución de la excitabilidad eléctrica de las fibras musculares.

*Toxinas tetánica y botulínica.* (cuadro agudo). El mecanismo demostrado es la inhibición de la liberación presináptica de acetilcolina.

b) Agentes que antagonizan el bloqueo neuromuscular.

## ANESTESIOLOGIA

---

*Anticonvulsivos en tratamiento crónico.* Mecanismo múltiple: disminución de la sensibilidad del receptor con sobre regulación del mismo y mecanismos farmacocinéticos (inducción enzimática y aumento de la unión a proteínas plasmáticas).

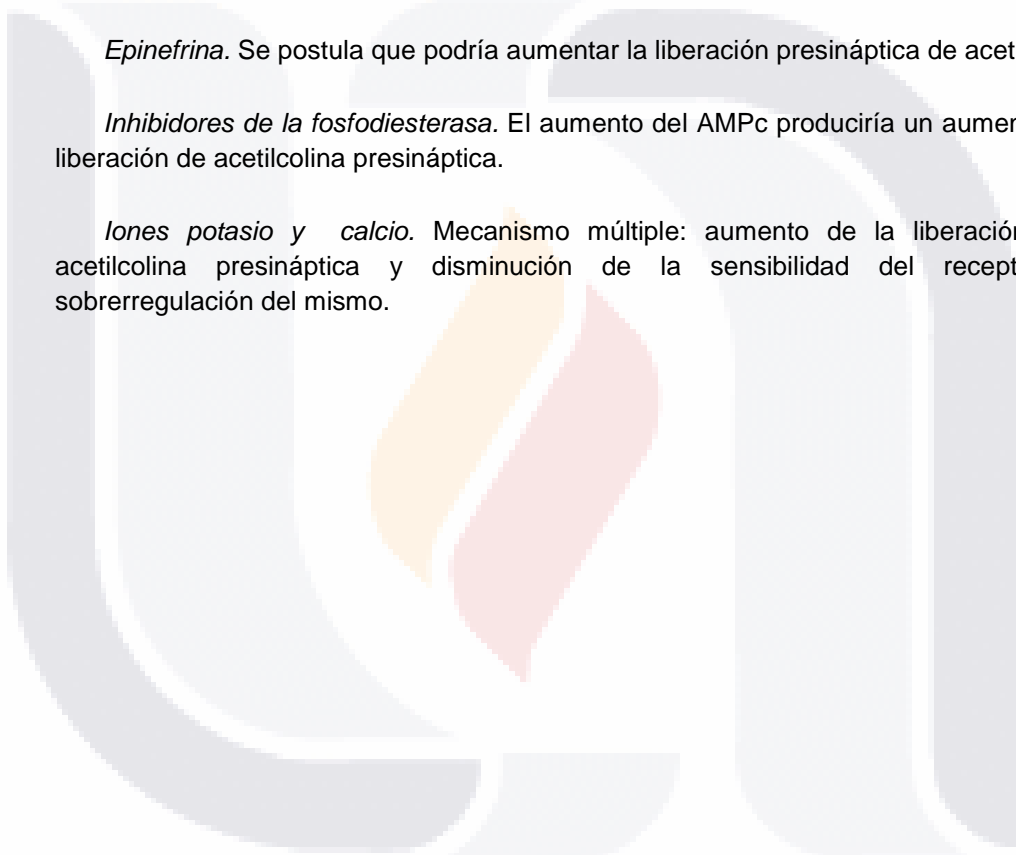
*Toxina botulínica administrada en forma crónica.* El mecanismo postulado sería la remodelación de los receptores nicotínicos de la placa terminal, generando una suerte de tolerancia a los relajantes musculares.

*Corticoides en tratamiento agudo.* Mecanismo múltiple: aumento de la liberación de acetilcolina presináptica, mayor excitabilidad neural y facilitación de la contracción muscular.

*Epinefrina.* Se postula que podría aumentar la liberación presináptica de acetilcolina.

*Inhibidores de la fosfodiesterasa.* El aumento del AMPc produciría un aumento de la liberación de acetilcolina presináptica.

*Iones potasio y calcio.* Mecanismo múltiple: aumento de la liberación de la acetilcolina presináptica y disminución de la sensibilidad del receptor con sobre regulación del mismo.



## 6. MONITOREO DEL BLOQUEO NEUROMUSCULAR

La posible toxicidad de los bloqueadores neuromusculares es alta ya que interfieren con la función del sistema respiratorio.

La depresión ventilatoria es una causa importante de mortalidad y morbilidad relacionadas con la anestesia, y no hay duda de que el bloqueo neuromuscular residual en estas circunstancias es un factor importante. Además, los límites de seguridad son reducidos pues el bloqueo se produce en un margen estrecho de ocupación de receptores. Además existe una variabilidad interpersonal importante en la reacción a una misma dosis de bloqueador neuromuscular.

Es por eso que es importante que el clínico valore el efecto de los bloqueadores neuromusculares sin la influencia distractora de los agentes volátiles, anestésicos intravenosos y opioides. <sup>(1)</sup>

El monitoreo de la función neuromuscular tiene las siguientes utilidades:

- a) Administración de la dosis óptima individual de relajantes muscular y sus antídotos
- b) Administración de estos medicamentos en el momento adecuado e identificar el momento de revertir su acción
- c) Identificación del tipo de relajante en caso de bloqueo residual. Por tanto, se evita la sobredosis, se previene el riesgo de subdosificación –que puede ser de graves consecuencias en neurocirugía o en cirugía de cámara anterior del globo ocular abierta, entre otras–, permite administrar el anticolinesterásico en el momento adecuado, se utiliza menor cantidad de medicamento, se evita el riesgo de relajación prolongada, y en consecuencia la recuperación es más rápida. <sup>(2)</sup>

Para probar la función de la unión neuromuscular se aplica un estímulo eléctrico en un nervio periférico y se valora la reacción muscular. <sup>(1)</sup>

### 6.1 MODALIDADES DE MONITOREO <sup>(2, 3)</sup>

1) El monitoreo clínico es el punto de partida cualitativo para determinar el grado de relajación. Éste tipo de monitoreo utiliza pruebas con movimientos musculares voluntarios que evalúan el estado de relajación. Los músculos extraoculares son los últimos en recuperarse de los efectos de los relajantes musculares, mientras que diafragma es el primer músculo que se recupera puesto que sólo necesita tener libres el 10% de los receptores para contraerse.

## ANESTESIOLOGIA

El examen clínico debe incluir: Apertura ocular, reflejos laríngeos y rechazo al tubo endotraqueal, fuerza al apretar la mano del anesestesiólogo durante 5 a 10 seg, capacidad para levantar activamente la cabeza, profundidad de la inspiración forzada, efectividad de la tos, cuantificación de la presión negativa inspiratoria al ocluir la entrada de gas al balón; ésta debe ser al menos de 20 cm de H<sub>2</sub>O, calidad de los movimientos ventilatorios: deben ser suaves, efectivos, sin jadeos, presión de CO<sub>2</sub> en gas espirado

2) El monitoreo instrumental u objetivo de la función neuromuscular consiste en la aplicación de corriente eléctrica sobre el territorio de un nervio periférico para provocar un potencial de acción; el grado de la respuesta muscular evocada por la corriente cuantifica en forma aproximada la cantidad de receptores unidos al relajante muscular. Para que las respuestas obtenidas sean confiables y repetibles, el estímulo debe reunir ciertas características: forma rectangular, duración inferior al periodo refractario e intensidad supramáxima.

Bajo anestesia se utilizan las respuestas evocadas con el estimulador de nervio periférico. Cuando se estimula el nervio cubital, la intensidad requerida no excede los 50 mA, pero si la distancia entre el electrodo y el nervio está aumentada por obesidad o edema, la resistencia estará aumentada, y se necesitarán intensidades entre 50 y 70 mA. La posición de los electrodos sobre la piel puede modificar la respuesta motora debido a la distancia del trayecto del nervio. Los electrodos deben contener gel electroconductor.

Al estimular un nervio es conveniente que la respuesta observada corresponda a un solo músculo. Los nervios más utilizados son el cubital, cuyo estímulo ocasiona la contracción del músculo aductor del pulgar; el nervio facial, que permite la contracción del músculo orbicular de los párpados; si la posición requerida por la cirugía impide el monitoreo de estos nervios también se pueden utilizar el tibial posterior, el poplíteo lateral, el mediano, y otros nervios periféricos de trayecto superficial.



**Acelerómetro**



**6.2 PATRONES DE ESTIMULACION**

**ESTIMULO UNICO**

Se realiza con estímulos eléctricos de forma rectangular, de intensidad supramáxima (15 - 30% mayor que el estímulo máximo que hace que todas las fibras se contraigan) y de 200 ms de duración. Un estímulo supramáximo aplicado a un nervio motor evoca la contracción del músculo inervado por tal nervio. La cantidad de movimiento en respuesta a un estímulo supramáximo se conoce como la “altura del control”, que debe ser medida antes de administrar relajantes musculares. Después de administrar la dosis de relajante, el grado de relajación muscular se lee como un porcentaje de la altura de los estímulos sucesivos con respecto al control.

La contracción muscular se restablece cuando el 70% de los receptores están ocupados por el relajante muscular, por tanto, la sensibilidad del estímulo único es baja y no es útil en la práctica clínica (Fig 1).



FIG.7

Estímulo único. Es un estímulo aislado, que aplicado con intervalos mínimos de 10 segundos, puede indicar la tendencia de la relajación muscular. Al aumentar la intensidad del bloqueo se reduce la amplitud de la respuesta.

**TREN DE CUATRO (TOF)**

Este patrón está indicado para evaluar el inicio, la intensidad y la recuperación del bloqueo neuromuscular. Consiste en grupos de cuatro pulsos supramáximos de 200 ms de duración, cada 0.5 s (2Hz).

El grado de relajación se determina cuando se compara la amplitud de la primera respuesta con la de la segunda, tercera y cuarta. El debilitamiento de la respuesta (reducción de la amplitud del movimiento) proporciona la base para evaluar el grado de relajación al establecer la relación de la cuarta respuesta con respecto a la primera T4/T1.

La cuarta respuesta (T4) desaparece a una profundidad de bloqueo de aproximadamente 75% (altura de la primera respuesta: 25% del control).

## ANESTESIOLOGIA

La tercera respuesta (T3) desaparece a una profundidad de bloqueo de aproximadamente 80% (altura de la primera respuesta: 20% del control).

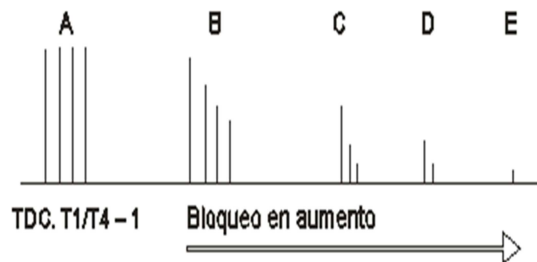
La segunda respuesta (T2) desaparece a una profundidad de bloqueo de aproximadamente 90% (altura de la primera respuesta: 10% de control).

La primera respuesta (T1) desaparece a una profundidad de bloqueo del 100% (altura de la primera respuesta 0%, bloqueo intenso).

Número de estímulos (de un tren de cuatro)	Grado de relajación (% de receptores ocupados)
0	100%
1	95%
2	90%
3	85%
4	<75%

Se define como cociente TDC ( $T_4/T_1$ ) a la altura de la cuarta respuesta dividida por la altura de la primera de un mismo TDC. Cuando el valor es menor a 0,6 (60%), existen signos clínicos de debilidad muscular como ptosis palpebral, dificultad para tragar y en la fonación; con valores mayores de 0,7 (70%) el paciente puede abrir los ojos, tragar, toser, levantar la cabeza, apretar la mano, sacar la lengua, levantar los miembros inferiores, etc.

El TDC es una técnica simple utilizada para el monitoreo del uso de RMND (relajantes musculares no despolarizantes). Los prematuros (< 32 semanas) tienen valores menores de TDC que los recién nacidos de término y, hasta el mes de vida, la altura de la cuarta respuesta del TDC es del 95%, posiblemente por inmadurez de la unión neuromuscular. También se utiliza para diferenciar el bloqueo despolarizante del no despolarizante: en el primer caso no hay desvanecimiento de las 4 respuestas, sino que éstas conservan la misma altura; en el segundo, sí se observa desvanecimiento de las respuestas.



# ANESTESIOLOGIA

---

En A los 4 estímulos tienen la misma amplitud ( $T1/T4 = 1$ ), lo que indica que no hay bloqueo neuromuscular. En B hay agotamiento de la respuesta, bloqueo parcial:  $T1/T4 = 0.5$ , o sea que menos del 75% de los receptores están ocupados por el RMND. En C se observan 3 respuestas, o sea que el 85% de los receptores están ocupados; en D hay 2 respuestas: el 90% están ocupados y en E el 95% están ocupados. Si no se observa ninguna respuesta, el 100% de los receptores están ocupados por el RMND.

El TDC no requiere una respuesta control, ya que el cociente TDC ( $T4/T1$ ) en ausencia de bloqueo neuromuscular es de 1. El número de respuestas evocadas por los cuatro estímulos puede determinar la profundidad del bloqueo. Con respuestas inferiores al 20% de estímulo único o ausencia de T1 no se debe intentar la reversión de los RMND con anticolinesterásicos si se ha administrado un relajante muscular de duración intermedia. Si el RM es de larga duración, no se deberá iniciar la reversión farmacológica hasta que aparezcan tres respuestas del TDC.

## **ESTIMULO TETANICO**

El estímulo tetánico (ET) consiste en un estímulo eléctrico repetitivo a una frecuencia de 50 o 100 Hz durante 5 segundos (Fig. 6). Esta alta frecuencia genera una gran demanda de acetilcolina en la sinapsis neuromuscular, agotando los depósitos del neurotransmisor. Durante el ET el  $Ca^{2+}$  entra al nervio en grandes cantidades –que no alcanzan a ser excretadas en la misma proporción–, acumulándose, por tanto, en la terminal nerviosa. Puesto que es el  $Ca^{2+}$  el que activa la liberación del neurotransmisor, un estímulo normal aplicado a un nervio después de un ET libera una gran cantidad de acetilcolina. La facilitación o potenciación posttetánica –fenómeno en el que los estímulos repetidos inducen una mayor liberación del neurotransmisor, que permanece durante segundos o minutos–, condicionada por un estímulo tetánico previo, es propia de un bloqueo no despolarizante. Durante el ET los depósitos de neurotransmisor en las vesículas se agotan y la transmisión cesa. Cuando el número de receptores disponibles es escaso por estar ocupados por otro agonista, por ejemplo, un relajante muscular no despolarizante, la respuesta al tétanos no puede mantener su intensidad inicial y aparece el debilitamiento tetánico que se manifiesta como la incapacidad de sostener la forma de la onda rectangular en la contracción tetánica como respuesta al ET.

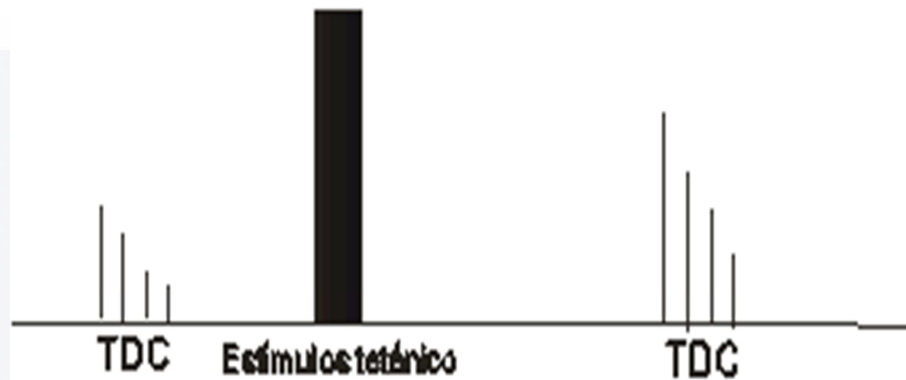
Los patrones de respuesta muscular son los siguientes:

- Normal: no hay debilitamiento posttetánico
- Bloqueo parcial, competitivo : debilitamiento posttetánico
- Bloqueo parcial, no competitivo: no hay debilitamiento posttetánico

En consecuencia, el ET es un patrón que sirve para diferenciar el tipo de relajante muscular utilizado para el bloqueo: (1) Si no hay bloqueo neuromuscular o si éste es de tipo despolarizante, la contracción se mantiene mientras dure el estímulo y (2) El decaimiento de la contracción muscular ante un estímulo tetánico es indicativo de un bloqueo no despolarizante.

## ANESTESIOLOGIA

Si entre dos estímulos tetánicos transcurre un tiempo inferior a los 6 min, éste interfiere con los patrones de estimulación de estímulo simple, TDC o doble ráfaga, causando interpretaciones erróneas del estado del bloqueo. Este estímulo es muy doloroso si se practica al paciente no anestesiado. La potenciación posttetánica puede observarse con cualquier método de cuantificación.



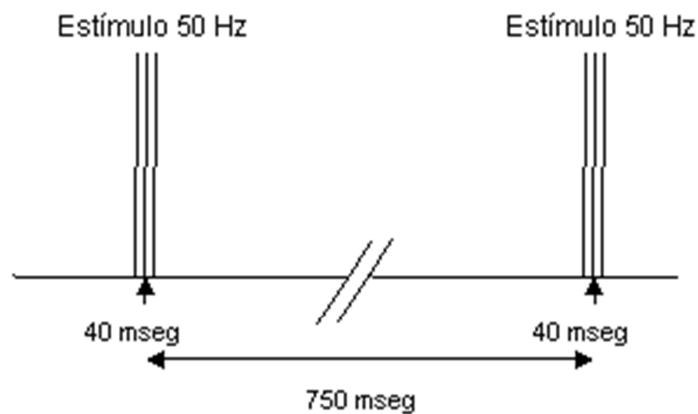
Si se ha administrado un RMND, la respuesta posterior a un estímulo tetánico tendrá mayor amplitud que el estímulo previo al mismo. Este fenómeno se denomina facilitación posttetánica.

### **DOBLE RAFAGA**

Es un estímulo tetánico doble. Se identifica en inglés como DBS, o Doble Burst Stimulation, consiste en dos ráfagas cortas de estímulos tetánicos (50 Hz por 60 milisegundos) separadas entre sí por 750 milisegundos. Resulta mucho más fácil observar la fatiga en forma clínica cuando se usa la doble ráfaga que cuando se usa el TDC porque la respuesta observada será la de dos contracciones musculares separadas. La doble ráfaga tetánica es el patrón de estimulación empleado para detectar bloqueo neuromuscular residual, siendo el patrón más sensible para tal fin: la especificidad es del 96%. Si no se detecta diferencia entre la magnitud de las dos repuestas evocadas, esta situación corresponde a un índice T4/T1 superior a 0.7, lo que a su vez se ha correlacionado con una recuperación del bloqueo no despolarizante suficiente para que la fuerza de contracción muscular se haya recuperado totalmente.

## ANESTESIOLOGIA

En un músculo no relajado, las dos contracciones son cortas, de igual fuerza, mientras que si está relajado, la segunda respuesta es más débil (hay debilitamiento). Hay factores que pueden alterar la respuesta: (1) la hipotermia inferior a 36° C produce una disminución significativa de las respuestas en todas las modalidades de estímulos, por tanto, el paciente parece estar más relajado de lo que realmente está. (2) el edema de los tejidos y (3) la obesidad, que pueden hacer necesario el uso de electrodos de aguja.



En la doble ráfaga se compara la amplitud de dos estímulos tetánicos de 40 mseg de duración, separados 750 mseg.

Si existe acción de un RMND la amplitud del segundo estímulo estará reducida.

En bloqueos musculares muy profundos la evaluación no es posible con TDC ni con estímulo único. Es posible cuantificar este bloqueo mediante un cuenta posttetánica (CPT).

La CPT consiste en: (1) Un estímulo único de 1 Hz, y se espera un minuto; (2) Un estímulo tetánico de 50 Hz durante 5 segundos; (3) Tres segundos de latencia; (4) Una serie de estímulos únicos de 1 Hz por un minuto y se cuenta el número de contracciones musculares. Esta cuenta de contracciones únicas permite calcular el tiempo de reaparición de la contracción muscular de acuerdo con el relajante muscular administrado, de la siguiente manera: una cuenta de 2 sugiere que no habrá respuestas al TDC antes de 35 minutos para pancuronio, 7-8 minutos para atracurio y vecuronio; una cuenta de 5 indica ausencia de respuestas al TDC en los siguientes 10 – 15 minutos. Una CPT de 7 a 10 indica que la aparición de la primera respuesta del tren de cuatro está a punto de ocurrir.

Este es el mejor método para monitorear y asegurar la relajación muscular en pacientes que requieren parálisis completa como en microcirugía, cirugía oftálmica y neurocirugía.

## 7. BLOQUEO NEUROMUSCULAR RESIDUAL

Condición clínica determinada por la persistencia de efectos farmacológicos de los BNM no despolarizantes <sup>(2) (3)</sup>

Se determina ante la presencia de una relación T4/T1 (<0.9) <sup>(2) (3)</sup>

Varios estudios demostraron que el bloqueo neuromuscular residual es frecuente en la sala de recuperación después de la operación. Viby-Mogensen y colaboradores encontraron 72 pacientes a los que se había administrado d-tubocurarina, galamina o pancuronio y cuyo índice de descarga cuádruple era inferior a 0.7 en 30 (42%) de ellos; 16 de los 68 pacientes que estaban despiertos no pudieron mantener la elevación de la cabeza durante cinco segundos. En Suecia se obtuvieron resultados similares, Australia, Canadá y Estados Unidos. La incidencia de un índice menor de 0.7 en la descarga cuádruple es cercana al 30% después del uso de agentes de acción prolongada d-tubocurarina, pancuronio, acuronio y galamina, pero disminuye al menos del 10% después de atracurio o vecuronio en intervenciones que duran más de dos horas. No se cuenta con datos disponibles acerca del resultado después del empleo de mivacurio, pero se esperaría que la incidencia de bloqueo residual después de su utilización fuera menor si se compara con el atracurio o vecuronio, excepto en presencia de colinesterasa plasmática atípica. <sup>(1)</sup>

Es difícil determinar la importancia del bloqueo neuromuscular residual. No obstante, en un informe de muertes que se produjeron en los seis días posteriores a la operación, 11 de los 32 decesos completamente secundarios a la anestesia se produjeron por insuficiencia ventilatoria posoperatoria. La presencia del bloqueo neuromuscular se consideró como contribuyente en seis de esas muertes. <sup>(1)</sup>

En un estudio llevado a cabo por Michel J. Baurain, MD, Pm\*, del departamento de anestesiología en el hospital universitario de Bruselas demostró que la incidencia de un índice de TOF menor de 0.7 en la unidad de cuidados post anestésicos **se presenta con una frecuencia de hasta 30 – 50% con el uso de relajantes de acción prolongada y de hasta un 10% después del uso de relajantes de acción intermedia.** <sup>(4)</sup>

Los enfermos que reciben relajantes deben ser evaluados para lograr el grado de bloqueo que se necesita y mantener un punto clínico específico de relajación para evitar el acumulo del fármaco o de metabolitos que puedan llevar a una parálisis persistente. Sin embargo, la observación directa del movimiento muscular y esfuerzo ventilatorio, aunque es la evaluación más común que se realiza en el contexto clínico, es subjetiva y puede no ser reproducible en el enfermo debilitado. A pesar de las recomendaciones para el monitoreo del TOF, su uso aún no se ha estandarizado. <sup>(5)</sup>

**ANESTESIOLOGIA**

A la fecha se han reportado casos de debilidad muscular posoperatoria, recuperación neuromuscular incompleta y efectos ventilatorios indeseables. Debaene (2003) reportó una incidencia de 45% de parálisis residual en pacientes que ingresan en la unidad de cuidados postanestésicos (UCPA). Un estudio demostró que muchos médicos desconocen en que consiste una adecuada recuperación del bloqueo neuromuscular. Los problemas antes mencionados se imputan a dos factores principales:<sup>(13)</sup>

1. No se usa rutinariamente el monitoreo cuantitativo de la función neuromuscular para garantizar una adecuada recuperación con un índice de “tren de cuatro” (TOF) de 0.9 o más: las razones del uso limitado de este monitoreo se desconocen.<sup>(13)</sup>
2. La neostigmina tiene un efecto techo y cuando se administra a un nivel profundo de BNM puede producir una recuperación incompleta de las función neuromuscular.<sup>(13)</sup>

**ELECCION DE ANTICOLINESTERASICO DE ACUERDO CON LA RESPUEST DEL TOF**<sup>(13)</sup>

<b>Respuesta al TOF</b>	<b>Anticolinesterásico</b>	<b>Dosis (mg/kg)</b>
TOF < 2 respuestas	Neostigmina	0.07
TOF > 2 respuestas	Neostigmina	0.04
TOF 3 respuestas	Edrofonio	1.00
TOF 4 respuestas con fatiga ++	Edrofonio	0.50
TOF 4 respuestas con fatiga +	Edrofonio	0.25

La morbilidad asociada a un bloqueo neuromuscular residual es variada, siendo principalmente la obstrucción de vías aéreas superiores que a su vez es la primera causa de hipoxemia postoperatoria. Esa obstrucción puede ser inducida por la administración de múltiples drogas durante la anestesia incluyendo los relajantes musculares. Para la detección de bloqueo neuromuscular residual es recomendable el monitoreo de la función neuromuscular mediante la modalidad de índice de trend de cuatro, y se establece cuando se obtiene un índice menor de 0.9.<sup>(6)</sup>

A pesar de múltiples técnicas para prevenir e imitar el grado de relajación neuromuscular residual (como son el uso de relajantes neuromusculares de acción intermedia y la reversión farmacológica, se sigue observando del **33 al 64%** de los pacientes presentan una inadecuada recuperación neuromuscular al momento de ingresar a la sala de recuperación post anestésica. <sup>(7)</sup>

La significancia clínica del bloqueo neuromuscular residual aun no está bien documentada, sin embargo estudios en voluntarios han demostrado que **índices de TOF entre 0.7 y 0.9** se asocian a la presencia de obstrucción de la vía aérea y una inadecuada recuperación de la función pulmonar, así como a la disminución en la coordinación de las cuerdas laríngeas incrementando así el riesgo de aspiración. <sup>(7)(10)(11)</sup> Por último en un meta análisis que se publicó en British Journal of Anaesthesia 2007, se afirma que no hay evidencias que sustenten que un monitoreo subjetivo de la función neuromuscular intraoperatoria disminuya la incidencia de bloqueo residual postoperatorio. Y por el contrario encontraron que hay evidencias suficientes para afirmar que un monitoreo objetivo de la función neuromuscular intraoperatorio, si disminuye la presencia de bloqueo residual postoperatorio <sup>(8, 9)</sup>, aunque los resultados no han sido estadísticamente significativos.



## 8. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Es bien conocido que el uso de los relajantes neuromusculares representa hoy en día base fundamental en anestesia general para obtener condiciones quirúrgicas óptimas, muchas son las controversias relacionadas con su uso. La primera controversia data desde 1954, cuando Beecher y Todd sugirieron un incremento de las muertes anestésicas atribuibles a la introducción en la práctica anestésica de los relajantes musculares. Se plantean muchas interrogantes sobre el uso de estos agentes, una de ellas y la cual nos ocupara en esta investigación es la incidencia de parálisis residual, la cual continúa siendo un problema en las áreas de recuperación post anestésica, y que representa porcentajes significativos de morbimortalidad.

Desafortunadamente el monitoreo de la relajación muscular objetivo, no es una práctica usual en la anestesiología clínica a pesar de que existen diferentes patrones de estimulación empleados en la vigilancia del efecto farmacológico de estas drogas sobre la placa neuromuscular.

En nuestra unidad existen 17 anestesiólogos de los cuales solamente 2 utilizan en forma rutinaria dicho método, así mismo la falta de suficientes monitores en la institución dificulta dicho proceso.

Se concluye que el bloqueo neuromuscular y su recuperación ocurre en cada paciente individualmente, tras la administración de agentes bloqueadores competitivos donde la variación individual en la farmacología de estas drogas no permiten predecir con exactitud sus efectos. Los métodos de valoración corriente del grado de relajación y la administración de potentes relajantes musculares, traen aparejados una innecesaria e inaceptable alta proporción de pacientes con riesgos de curarización residual, que solo será evitable en la medida que conozcamos la farmacocinética y la farmacodinamia de estas drogas así como su monitoreo adecuado.

## 9. OBJETIVO GENERAL

Conocer la frecuencia con que se presenta el bloqueo neuromuscular residual en la UCPA del Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

Determinar si el monitoreo objetivo transoperatorio de la relajación neuromuscular disminuye la presencia BRNM en la UCPA.

## 10. HIPOTESIS

La RNMR en la unidad de cuidados post anestésicos (UCPA) del Centenario Hospital Miguel Hidalgo se presenta con una frecuencia igual o mayor al 30%.

La monitorización objetiva intraoperatoria de la relajación neuromuscular, reduce significativamente la RNMR en la UCPA.

## 11. MATERIAL Y ESTUDIO

### 11.1 TIPO DE ESTUDIO

Estudio clínico prospectivo, no experimental, analítico observacional de casos y controles.

Sitio: unidad de cuidados post anestésicos del Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

Periodo de tiempo: diciembre 2009 a febrero de 2010

### **11.2 DISEÑO**

Estudio transversal, basado en una serie de casos y controles en donde se determinó a los casos a todos los pacientes en los que se haya monitorizado objetiva la función neuromuscular intraoperatoria y los controles a aquellos en los que no se realizó monitoreo objetivo de la función neuromuscular en el transoperatorio.

## **12. UNIVERSO**

La población fue determinada en base al ingreso a la UCPA de todo paciente que haya sido sometido a anestesia general con la administración de relajantes neuromusculares, y en donde se haya o no monitorizado la función neuromuscular objetiva trans operatoria, así como la reversión o no de bloqueadores neuromusculares y el tipo de éstos. En un periodo de tiempo comprendido a partir de diciembre de 2009 a diciembre de 2010.

## **13. CRITERIOS DE INCLUSION**

- 1) PACIENTES QUE INGRESEN A LA UCPA EN EL POSTOPERATORIO INMEDIATO.
- 2) EDAD DE 5 A 80 AÑOS.
- 3) GENERO INDISTINTO
- 4) PACIENTES A LOS CUALES SE LES HAYA ADMINISTRADO RELAJANTE MUSCULAR TRANSOPERATORIO
- 5) MONITOREO INTRAOPERATORIO OBJETIVO O NO DE LA FUNCION NEUROMUSCULAR

#### **14. CRITERIOS DE EXCLUSION**

- 1) PACIENTES EN LOS QUE SUS CONDICIONES CLINICAS NO PERMITAN ADECUADA COLOCACION DEL MONITOR (VENDAJES EN SITIOS DE COLOCACION DE LOS ELECTRODOS, EDEMA QUE PODRIA DAR RESPUESTAS FALSAS NEGATIVAS), OBESIDAD MORBIDA.
- 2) PACIENTES QUE NO TOLEREN LA NEUROESTIMULACION (DOLOR Y RESPUESTAS CON FALSOS POSITIVOS)
- 3) PACIENTES CRITICAMENTE ENFERMOS QUE PASEN A LAS UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA.
- 4) PACIENTES CON TEMBLOR.
- 5) PACIENTES CON ESCALA DE ALDRETE DE 10 A SU INGRESO A UCPA

#### **15. CRITERIOS DE ELIMINACION**

- 1) RECAZO DEL PACIENTE A CONTINUAR LA MONITORIZACION UNA VEZ INICIADA ÉSTA.

#### **16. SELECCIÓN DE LA MUESTRA**

En la unidad de cuidados postanestésicos, se monitorizó la función neuromuscular inmediatamente al ingreso de los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, seleccionando 1 caso (paciente con monitoreo objetivo de la relajación muscular en el transoperatorio), por 3 controles (paciente sin monitoreo objetivo de la relajación neuromuscular en el transoperatorio).

#### **17. DEFINICION DE VARIABLES**

Dependiente:

- Administración de relajantes neuromusculares
- Monitoreo de la relajación neuromuscular intraoperatoria

Independiente:

- No monitorización de la función neuromuscular intraoperatoria
- Reversión del efecto de relajantes neuromusculares
- No reversión de efectos de relajantes neuromusculares

## 18. MATERIAL Y METODOS

Se contó en el área de cuidados post anestésicos con un monitor TOF WATCH, el cual es un dispositivo que mide en forma cuantitativa y por lo tanto objetiva el índice TOF.

Utilizando los principios de aceleromiografía

Cumple con las siguientes características:

- 1) Completo rango de patrones de estimulación
  - a. Estimulo único de 0.1 a 1 Hz
  - b. Tren de cuatro (TOF)
  - c. Cuenta postetánica
  - d. Estimulación por doble ráfaga
- 2) Fácil de programar
- 3) Garantiza la seguridad del paciente y del operador a fin de evitar cualquier peligro de choque eléctrico
- 4) Corriente baja de estimulación nerviosa
- 5) Ajuste manual opcional
- 6) Dos modalidades de calibración
- 7) Bajo consumo de baterías
- 8) Portátil de fácil manejo



fig. 7

Inmediatamente y consecutivo al ingreso del paciente se llevó a cabo la medición del índice de tren de cuatro a todo paciente que fue sometido a anestesia general y a la administración de relajantes neuromusculares.

Al observar un índice de TOF 0.9 o menor, se determinó que el paciente presenta relajación residual, así mismo se aplicó un estímulo de doble ráfaga ya que es el patrón de estimulación empleado para detectar bloqueo neuromuscular residual, siendo el patrón más sensible para tal fin: la especificidad es del 96%.

Los pacientes se dividieron en dos vertientes:

- 1) Aquellos en los que se monitorizó la función neuromuscular objetiva intraoperatoria, los cuales se asignaron al grupo de casos.
- 2) Aquellos en los que no se monitorizó la función neuromuscular objetiva intraoperatoria, que a su vez se asignaron al grupo de controles.

## **19. RECURSOS Y LOGISTICA**

### **19.1 RECURSOS HUMANOS**

Para la realización de esta investigación fue indispensable siempre contar con el personal de la UCPA, que fue integrado primordialmente por el residente a cargo de la unidad, el cual fue ampliamente capacitado sobre cómo llevar a cabo las mediciones y registro de los datos.

### **19.2 RECURSOS MATERIALES**

Un monitor TOF-WATCH

Torundas con alcohol

Dos electrodos por cada paciente que formó parte del estudio

## 20. DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO

Una vez que ingresó el paciente a la UCPA y después de haber sido instalado por el personal de enfermería y anestesiólogo encargado del área, se procedió a colocar la mano derecha o izquierda del paciente apoyada en una almohadilla firme y se fijó con tela adhesiva los dedos índice, anular, medio y meñique del paciente, dejando libre únicamente el pulgar.

Se colocaron los electrodos de estimulación previa limpieza de la piel con una torunda con alcohol, colocando el electrodo negativo (negro) en la porción más distal de la muñeca y el electrodo positivo (blanco), inmediatamente proximal al anterior en el borde cubital de la muñeca, así como el electrodo de aceleración en el dedo pulgar, como se muestra en el esquema siguiente:



**Acelerómetro**

fig.11

Se aplicó una descarga de doble ráfaga inicialmente, anotando el resultado en la hoja de recolección de datos, si el porcentaje fue menor de 90% se consideró RNMR y se aplicó TOF cada minuto, hasta aumentar el índice TOF por arriba del 90%. Si el registro de índice TOF inicial fue mayor a 90% se consideró como recuperación total del efecto de relajantes musculares y no se continuó el monitoreo.

De ser necesaria la reversión del efecto del RNM, se indicó en la UCPA continuando el monitoreo cada minuto hasta obtener un índice TOF mayor de 90%.

Se registró en la hoja de recolección de datos si al paciente se le monitorizó o no la relajación neuromuscular objetiva transoperatoria, así como el tipo de relajante y si se revirtió el efecto del mismo en quirófano.

Por otro lado, fueron consignados en la hoja de recopilación de información, eventos adversos tales como: la presencia de hipoxemia menor de 90%, hipotermia menor de 36 grados, mal manejo de secreciones que ameritó aspiración mecánica, u otra medida correctiva como extensión del cuello, subluxación de la mandíbula, etc.

## 21. CALCULO DE LA MUESTRA

De acuerdo a la literatura, esperamos encontrar el evento de RNMR en la UCPA en un porcentaje de 30% como mínimo; por otro lado, no se ha podido demostrar en los estudios publicados sobre el tema, que la monitorización transoperatoria objetiva de la relajación neuromuscular efectivamente reduzca la RNMR en la UCPA, por lo tanto, partimos de la suposición conservadora de que la monitorización objetiva disminuirá tal evento en un 10% (0.1) con fines de cálculo de muestra. Se asignaron 3 controles por cada caso, ya que la proporción de anestesiólogos que monitorizan la relajación neuromuscular objetiva transoperatoria de manera rutinaria en el Hospital Hidalgo es de 11.76 (2 de 17) y por ende el número de casos será significativamente menor que el de controles.

Utilizamos la fórmula de cálculo de muestra requerido para comparar dos proporciones que es la siguiente: <sup>(12)</sup>

$$N = \frac{[(1/q_1 + 1/q_2)S^2(Z\alpha + Z\beta)^2]}{E^2}$$

Donde:

N= Tamaño total de la muestra

Z $\alpha$  = Desviación normal estandarizada de alfa que equivale a 1.96 cuando  $\alpha$ = 0.05

Z $\beta$  = Desviación normal estandarizada de beta que equivale a 1.282 cuando  $\beta$ = 0.10

q<sub>1</sub> = Proporción de individuos del grupo 1 (0.25) uno de cada 4

q<sub>2</sub> = Proporción de individuos del grupo 2 (0.75) tres de cada 4

S = Pq 0.30x0.70

E = Porcentaje esperado de mejora (0.30 - 0.10) = 0.20 o 20%

Entonces:

$$N = \frac{[(1/0.25 + 1/0.75)(0.30x0.70)^2(1.96 + 1.282)^2]}{(0.30 - 0.10)^2}$$

Se requieren 62 casos, de los cuales:

**15 individuos del grupo de casos o q<sub>1</sub>**

**47 individuos del grupo control o q<sub>2</sub>**

Es importante puntualizar, que esta investigación estuvo encaminada a demostrar que efectivamente en la UCPA del Centenario Hospital Hidalgo se presenta el fenómeno de RNMR en un porcentaje de por lo menos 30%, tal como lo refiere la bibliografía, y que efectivamente pudo evidenciar que la RNMR se reduce cuando se lleva a cabo el monitoreo objetivo de la relajación muscular transoperatoria en un porcentaje incluso mayor de 10%.



## 22. ANALISIS ESTADISTICO

La variable de interés como relajación neuromuscular residual fue reportada en proporciones, así como  $X^2$  para las variables dicotómicas, previa prueba de normalidad. Prueba T para variables cuantitativas, en el paquete estadístico SPSS versión 15.0

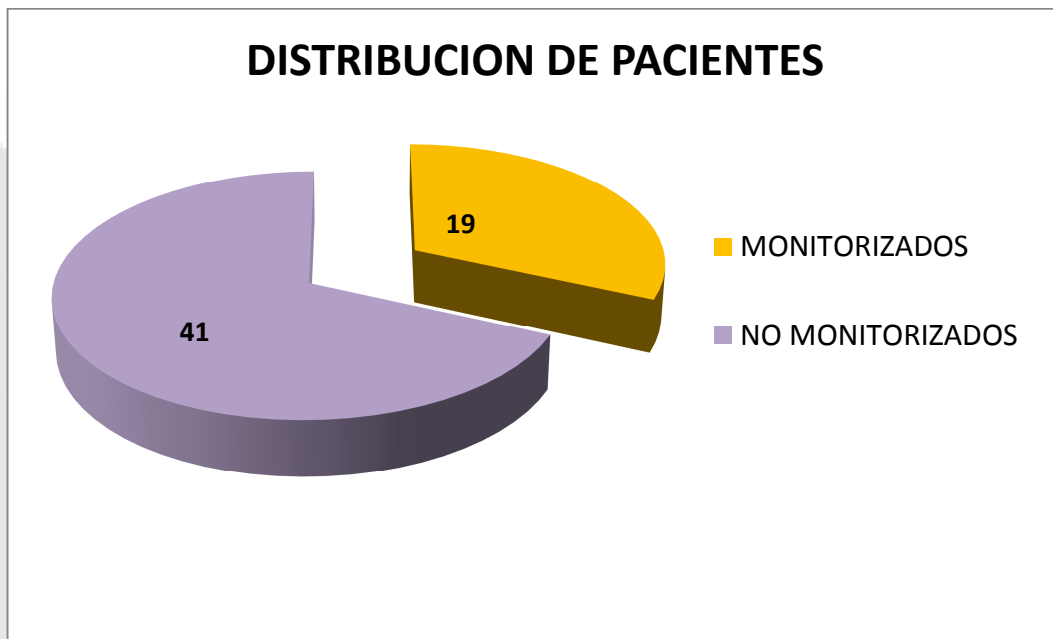
## 23. ASPECTOS ETICOS

En base a las características de esta investigación, no hay procedimientos que violen la ética en el ejercicio de la Anestesiología o los derechos del paciente y no requiere consentimiento informado.



## 24. RESULTADOS

Se obtuvieron 60 pacientes de los cuales 19 fueron monitorizados intraoperatoriamente de la función neuromuscular y 41 no.

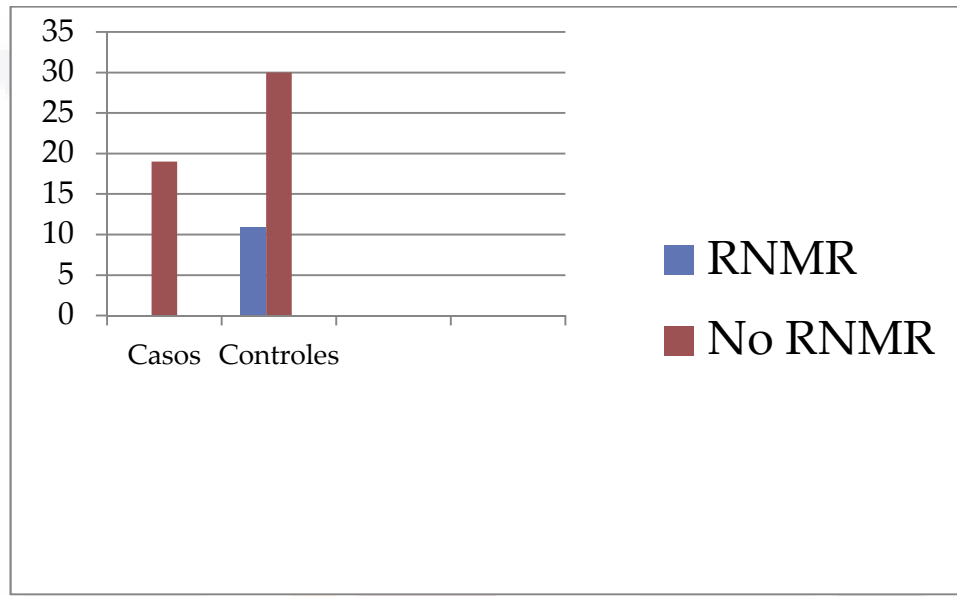


### 24.1 RELAJACION RESIDUAL

RELAJACION	CASO	CONTROL	TOTAL
SI	0	11	11
NO	19	30	49
<b>TOTAL</b>	19	41	60

ANESTESIOLOGIA

- 11 de los 60 pacientes, **(18.3%)** presentaron RNMR en La UCPA, siendo todos ellos del grupo control (p = 0.012).



Es decir que a los pacientes en donde no se monitoriza la función neuromuscular en el transoperatorio tienen mayor riesgo de presentar relajación neuromuscular residual en el área de cuidados postanestésicos hasta del 18.3%.

**24.2 EVENTOS ASOCIADOS A RELAJACION RESIDUAL**

EVENTO	NO	SI	TOTAL
HIPOTERMIA	3	6	9
NINGUNO	46	5	51
<b>TOTAL</b>	<b>49</b>	<b>11</b>	<b>60</b>

**25. CONCLUSIONES**

- La frecuencia de presentación de RNMR en la UCPA del CHMH, es de 18.3%.
- El monitoreo objetivo de la relajación neuromuscular transoperatoria es una medida que previene la aparición de RNMR en la UCPA.
- Destacó la hipotermia como evento más asociado a la relajación neuromuscular residual.
- Por tanto se propone el monitoreo objetivo de la función neuromuscular en forma rutinaria durante el transanestésico.

**26. ANEXOS**

**HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.**

***“FRECUENCIA DE RELAJACION NEUROMUSCULAR RESIDUAL (RNMR) EN LA UNIDAD DE CUIDADOS POSTANESTESICOS (UCPA) DEL HOSPITAL MIGUEL HIDALGO Y SU RELACION CON LA MONITORIZACION OBJETIVA NEUROMISCULAR TRANSOPERATORIA.”***

Edad en años	Género (masculino o femenino)	Caso o control	
Tipo de relajante utilizado	Reversión del relajante muscular transoperatorio (sí o no)		
Indice TOF al llegar a UCPA	Monitoreo subsecuente cada minuto, hasta obtener índice TOF mayor de 90%.		
	1 17	5	9 13
	2 18	6	10 14
	3 19	7	11 15
	4 20	8	12 16
Eventos adversos (tipo) (sí o no)			
Hipoxemia menor de 90			
Aspiración de secreciones			
Hipotermia menor de 36 grados			
Broncoaspiración			
Otros (especificar)			

## 27. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Paul G. Barash, MD. ANESTESIA CLINICA. Volumen 1, 3ª Edición, Capítulo 16. RELAJANTES MUSCULARES. Pp. 473-477.
2. Stoelting RK. Pharmacology and Phisiology in Anesthetic Practice. New York, JB Lippincott, 2a Edition, 1991. Pp 174.
3. Miller RD, Savarese JJ. FARMACOLOGIA DE LOS RELAJANTES NEUROMUSCULARES Y SU ANTAGONISMO. En mille RD, Anesthesiology. 5ª Edition, capítulo 26. Editorial interamericana 2000. Pp 811-821
4. Michel J. Baurain, MD, Daniele A. henart, MD. VISUAL EVALUATION OF RESIDUAL CURARIZATION IN ANESTHETIZAD PATIENTS USING ONE HUNDRED HERTZ, FIVE SECOND TETANIC STIMULATION AT THE ADUCTOR POLLICIS MUSCLE. Anest Analg 2008. 87;155-9.
5. Dr. Zalitel Maycotte Luna y Cols. EFECTO RESIDUAL DEL BLOQUEO NEUROMUSCULAR EN EL ENFERMO CRITICO. Revista de la Asociación Mèxicana de Medicina Critica y Terapia Intensiva. Vol XIV num 6, nov-dic 2000. PP. 215-219.
6. Mathias Eikermann MD. POSTOPERTIVE UPPER AIRWAY OBSTRUCCION AFTER RECOVERY OF THE TRAIN OF FOUR RATIO OF THE ADUCTOR POLICIS MUSCLE FROM NEUROMUSCULAR BLOCKADE. Anest Analg 2006;102;937-42.
7. Glen S. Murphy MD y Cols. RESIDUAL NEUROMUSCULLAR BLOCKADE AND CRITICAL RESPIRATORY EVENTS IN THE POSTANESTHESIA CARE UNIT. Anesth Analg 2008;107:130, 7.
8. J.Viby-Mogensen y Cols. NEUROMUSCULAR MONITORING AND POSTOPERATIVE RESIDUAL CURARIZATION. The board of management and trustees of the British Journal of Anaesthesia, 2007. 99 (2) pp 297-303.
9. J.Viby-Mogensen. POSTOPERATIVE RESIDUAL CURARIZATION AND EVIDENCE BASED ANAESTHESIA. British Journal of Anaesthesia, Volume 84, number 3 march 2000. Pp 301-302.
10. Yuhji Saitoh MD y Cols. Department of Anesthesiology and Critical Care, Tori de Kyodo General Hospital Japan. EVALUATION OF RESIDUAL NEUROMUSCULAR BLOCH USING TRAIN OF FOUR AND DOUBLE BURST STIMULATION AT THE INDEX FINGER; Anesth Analg. 2007: 84: 135 4-8)
11. Baillard Christopher MD. University Pierre et Marie Curie University, Paris, France. ASSESIN RESIDUAL NEUROMUSCULAR BLOCKADE USING ACELEROMYOGRAPHY CAN BE DECEPTIVE IN POSTOPERATIVE AWAKE PATIENTS. (Anesth Analg 2004;98:854-7)

## ANESTESIOLOGIA

---

12. Hulley Stephen B. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA, UN ENFOQUE EPIDEMIOLÓGICO. Ediciones Doyma . Edición española 1993. Pag. 231. Apéndice 13.A.
13. Dr. Raúl Carrillo Esper, CLINICAS MEXICANAS DE ANESTESIOLOGIA, CLINICA DE RELASJANTES MUSCULARES 1, Volumen 11 abril – julio 2009.
14. J. Antonio aldrete, TEXTO DE ANESTESIOLOGÍA TEORICO-PRACTICA, 2ª edición. 2004. Cap. 18 (PP. 333 – 395)
15. C. Meistelman. B Debaene, FARMACOLOGIA DE LOS CURARES, ENCICLOPEDIA MEDICO QUIRURGICA.

